
Н.А. Чулакова, А.Ф. Потапов, А.А. Иванова

ПРОАДРЕНОМЕДУЛЛИН КАК БИОМАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИН- ФЕКЦИИ COVID-19: МЕТА-АНАЛИЗ И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.23

УДК 616.9-03

Цель работы - анализ и обобщение исследований, посвященных оценке информативности проадреномедуллина (про-АДМ) как раннего маркера тяжести течения и летального исхода у больных с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) COVID-19. В результате библиографического поиска выбраны 19 статей, отвечающих критериям исследования. Установлено, что уровень про-АДМ существенно выше при неблагоприятных исходах в группе больных, госпитализированных как в инфекционное отделение, так и у реанимационных пациентов. Определение уровня про-АДМ как маркера с высокой чувствительностью и специфичностью тяжести течения и вероятности летального исхода будет оптимальным на ранних этапах стационарного лечения - для стратификации больных по тяжести состояния, принятия решения о госпитализации и дифференцированного подхода при определении объема оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, биомаркер, проадреномедуллин, оценка тяжести состояния, прогноз летальности.

The aim of this study was to analyse and summarise all researches about proadrenomedullin (pro-ADM) prognostic value as covid-19 severity and mortality early predictor in patients with novel coronavirus infection (NCVI) COVID-19. After a literature search and selection, we found 19 articles eligible to inclusion in a meta-analysis. We found pro-ADM had significantly high values in patients both admitted to the general department and ICU-patients with unfavourable outcomes. Determining the level of pro-ADM is optimal at the early stages of inpatient treatment, starting from the emergency department, for stratifying patients according to the severity, making a decision on hospitalization and a differential treatment approach.

Keywords: coronavirus disease COVID-19, biomarker, proadrenomedullin, severity score, mortality prognosis.

Введение. Объективная оценка тяжести состояния пациента и прогнозирование течения болезни являются необходимыми элементами для принятия решения по тактике ведения больного и определения объема оказания медицинской помощи. Вопросы стратификации больных, их обоснованная маршрутизация с учетом тяжести состояния и рисков неблагоприятного исхода становятся крайне важными и первоочередными при большом количестве обращений в стационар и неизбежном повышении нагрузки на медицинскую организацию. Особую актуальность эти требования приобретают при заболеваниях с широкой вариабельностью клинического течения и быстро развивающимися тяжелыми осложнениями, примером которых явилась новая коронавирусная инфекция (НКВИ) COVID-19.

В настоящее время для оценки тяжести НКВИ COVID-19 используют общеизвестные в клинической прак-

тике прогностические шкалы (APACHE II, SOFA, SAPS II, CURB-65, NEWS), а также лабораторные маркеры (уровень в крови лейкоцитов, тромбоцитов, D-димера, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов 6 и 10, фактора некроза опухоли- α , прокальцитонина и другие) [8]. Однако представленные шкалы и лабораторные показатели не обладают высокой чувствительностью и специфичностью при НКВИ COVID-19, что требует поиска новых маркеров, отражающих тяжесть течения этой инфекции.

Исследования, направленные на изучение механизмов развития НКВИ COVID-19, свидетельствуют, что ключевую роль в патогенезе играет повреждение эндотелия, степень которого коррелирует с тяжестью течения инфекции [16]. Поэтому сегодня активно проводятся научные исследования для выявления ранних и высокоспецифичных биомаркеров повреждения эндотелия при COVID-19. Одним из наиболее изучаемых маркеров является адреномедуллин (АДМ) – гормон, обладающий цитокиноподобным эффектом, представляющий собой полипептид, состоящий из 52 аминокислот, образующийся в результате синтеза эндотелиальными и гладкомышечными клетками в различных органах и

клетках при инфекционном процессе [1]. АДМ обладает вазодилатирующим, иммуномодулирующим и прямым бактерицидным свойствами и его часто изучают как ранний маркер органной недостаточности при инфекции нижних дыхательных путей, внебольничной пневмонии и сепсисе [2]. Однако ввиду короткого периода полураспада АДМ предпочтительнее измерение его предшественника – среднерегионарного про-адреномедуллина (про-АДМ), который находится в плазме крови в соотношении 1:1 к уровню АДМ. Биомаркер имеет прямую корреляцию с повышением уровня прокальцитонина (ПКТ) и прогностическими шкалами APACHE II, SOFA, SAPS II, CURB-65, NEWS. Уровень про-АДМ в крови при сепсисе составляет 1,8 (0,4-5,8) нмоль/л, септическом шоке - 4,5 (0,9-21,0) нмоль/л [2, 4]. При интерпретации уровня про-АДМ в сочетании с другими маркерами и шкалами в отдельных исследованиях показана его информативность для принятия решения по госпитализации больного в отделение реанимации или переводе в профильное отделение, необходимости эскалации/деэскалации антибиотикотерапии, а также оценке вероятности неблагоприятного исхода [1].

Цель исследования – анализ и

ФПОВ Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова: **ЧУЛАКОВА Надежда Александровна** – аспирант, chulakovan@list.ru, **ПОТАПОВ Александр Филиппович** – д.м.н., проф., **ИВАНОВА Альбина Аммосовна** – д.м.н., зав. кафедрой.

обобщение исследований, посвященных оценке информативности про-АДМ как раннего маркера тяжести течения и летального исхода у больных с НКВИ COVID-19.

Материалы и методы исследования. Проведен поиск статей в базах данных PubMed, EMBASE (Experta Medica), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Scholar Google и e-library, опубликованных на английском и русском языках до 25.11.2022 г. и содержащих информацию о связи про-АДМ с тяжестью и исходом болезни у больных с НКВИ COVID-19. При поисковом запросе использованы следующие термины или их комбинации: на русском языке - «новая коронавирусная инфекция», «КОВИД-19», «прогноз» «проадреномедуллин», «средне-регионарный проадреномедуллин», на английском языке - «new coronavirus infection», «COVID-19», «predict», «mid-regional proadrenomedullin», «proadrenomedullin».

Критерии включения в мета-анализ: клинические исследования пациентов с установленным (подтвержденным) диагнозом «U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19», возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: описание отдельных случаев, нерандомизированные исследования с участием менее 5 пациентов, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов, исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, результаты обследования беременных и пациентов с тяжелыми хроническими сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Для обеспечения качества поиска отбор подходящих исследований производился ручным методом согласно рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, www.prisma-statement.org). Все исследования включали демографические данные больных, лабораторные показатели, течение заболевания и его исход. Всем пациентам при поступлении (в первые часы) был измерен уровень про-АДМ техникой TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission) на анализаторе KRYPTOR «BRAHMS».

Отобранные статьи (исследования) были разделены по категории исследованных пациентов на две основные группы: 1-я – где больные были госпитализированы в инфекционное отделение, и 2-я – где пациенты с тяжелым и крайне тяжелым состоянием госпитализированы в отделение реанима-

ции и интенсивной терапии (ОРИТ). В каждой группе сравнивали уровень про-АДМ у выживших и умерших. Во всех исследованиях были собраны основные характеристики пациентов, показатели при поступлении, оценка по шкалам SOFA, NEWS, CURB-65.

Мета-анализ проведен согласно рекомендациям Кокрейновской Коллаборации с помощью программы Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (2020 г). В мета-анализ были включены все исследования со следующими условиями: пациенты были уже разделены или их можно было объединить в две основные группы - выжившие и умершие; в каждой группе есть данные по количеству пациентов и представлены средние значения про-АДМ в 1-е сут госпитализации, средние стандартные отклонения с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) (или эти показатели были конвертированы нами на сайте math.hkbu.edu.hk, из имеющихся данных – объема выборки, медианы, максимального, минимального значения и межквартильного интервала); имеется ста-

тистическая значимость $p < 0,05$. Также проведен расчет среднего взвешенного значения (арифметического).

Оценка статистической гетерогенности исследований, включенных в мета-анализ, проводилась с помощью критерия χ^2 (Хи квадрат) с пороговым уровнем p -value 0,10 и вычислен индекс гетерогенности I^2 со значениями: 0-40% - незначительная, 30-60% - умеренная, 50-90% - значительная, 75-100 - высокая гетерогенность [5]. Для обобщения данных при умеренной гетерогенности выбрана модель фиксированного эффекта, а при значительной – модель случайных эффектов. Для оценки публикационного смещения при мета-анализе статей с 5 и более исследованиями была построена воронкообразная диаграмма рассеивания. Оценка методологического качества проведена по русскоязычной версии шкалы Ньюкасл-Оттава для всех исследований, включенных в мета-анализ [7].

Результаты и обсуждение. В результате библиографического поиска с использованием ключевых слов всего

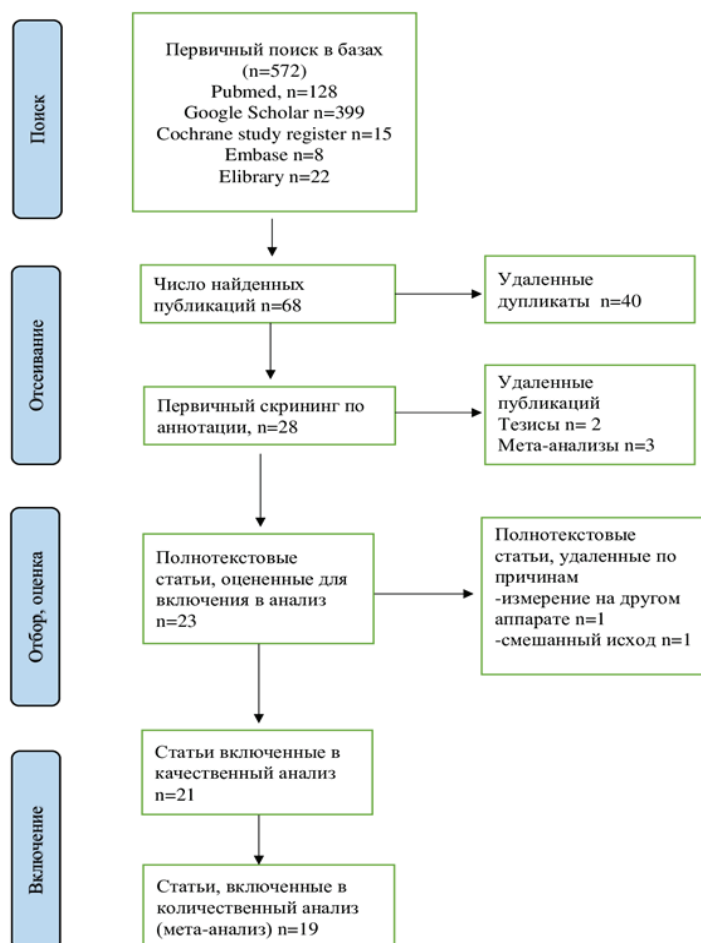


Рис. 1. Поток данных

Характеристика включенных в мета-анализ исследований

Автор, страна, год публикации	Тип исследования	Период исследования	Число пациентов выжившие/умершие (летальность, %)	Профиль отделения	AUC (95% ДИ)	Порог Cut Off нмоль/л	Примечание
Gregoriano C. et al., Italy 2021 [29]	Проспективное наблюдательное	Февраль-апрель 2020	89 72/17 (17,2)	Инфекционное	0,78	0,93	Оценивали про-АДМ в динамике, ежедневно до 8 сут госпитализации, отмечено его повышение у умерших
Mangioni D. et al. Italy, 2022 [26]	Проспективное наблюдательное однокентровое	Февраль-октябрь 2020	100 87/13 (13)	Инфекц-е	0,87 (0,79–0,94)	1,04	Дополнительно изучали γ -IFN, прогностическая значимость низкая. Прогностическая значимость про-АДМ повышается на 7-е сут
Indirli R. et al., Italy, 2021 [25]	Ретроспективное наблюдательное Случай-контроль	Март-июнь 2020	116 95/21 (18,1)	Инфекц-е	0,79	1,00	Дополнительно изучали ко-пептин-показал прогностическую эффективность
Méndez R. et al., Spain, 2021 [9]	Лонгитюдное Проспективное	Март-июнь 2020	210 183/27 (12,9)	Приемное отделение	-	1,16	Дополнительно оценивали уровень проздротелина, отмечена корреляция с тяжестью состояния и летальностью
Lo Sasso B. et al., Italy, 2021 [11]	Ретроспективное наблюдательное однокентровое	Сентябрь-октябрь 2020	110 96/14 (12,7)	Инфекц-е	0,95 (0,86–0,99)	1,73	Наиболее высокий уровень про-АДМ у тяжелых пациентов по сравнению с результатами др. авторов. Отмечается вариабельность уровня про-АДМ у пациентов
de Guadiana-Romualdo L.G. et al., Spain, 2021 [10]	Проспективное многоцентровое	Август-октябрь 2020	359 327/32 (8,9)	Инфекц-е	0,832 (0,77–0,894)	0,8	Уровень про-АДМ коррелировал с тяжестью состояния по шкале SOFA
Minieri M., et al., Italy, 2022 [28]	Ретроспективное наблюдательное однокентровое	Апрель-декабрь 2020	321 224/97 (30,2)	Приемное отделение	0,85	1,105	Дополнительно оценивали необходимость инвазивной и инвазивной ИВЛ
Попов Д.А. и др., Россия, 2020 [6]	Проспективное наблюдательное	Май-июнь 2020	97 83/14 (14,4)	Инфекц-е	0,75 (0,59–0,91)	0,895	Высокая прогностическая значимость среди исследуемых показателей
de Guadiana-Romualdo L.G. et al., Spain, 2021 [24]	Проспективное наблюдательное	Март-апрель 2020	99[17] 85/14 (14,1)	Инфекц-е	0,905 (0,829–0,955)	1,01	Дополнительное деление на тяжелое и нетяжелое течение, прогнозирование прогрессирования болезни
Moore N. et al., UK, 2022 [23]	Наблюдательное однокентровое	Апрель-июнь 2020	135 105/30 (22,2)	Инфекц-е	0,844 (0,776–0,912)	1,54	Дополнительно изучали несколько маркеров, среди которых выявлена прогностическая значимость СРБ и про-АДМ. Оценка госпитализации в ОРИТ, необходимость ИВЛ
Sozio E. et al., International 2022 [17]	Ретроспективное многоцентровое	Март-апрель 2020	1278 986/292 (22,8)	Приемное отделение	0,786	0,911	Оценка про-АДМ, СРБ и ЛДГ для стратификации больных на группы: госпитализация не показана, госпитализация показана и пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода

Atallah N. J. et al., USA, 2022 [21]	Ретроспективное обсервационное многоцентровое	Апрель-июнь 2020	182 173/9 (4,9)	Инфекц-е	0,76 (0,59–1,17)	0,87	Дополнительно оценивали необходимость ИВЛ, госпитализации в ОРИТ, ухудшение состояния и риск неблагоприятного исхода
Montuschio G. et al., Italy, 2021 [12]	Ретроспективное обсервационное случай-контроль	Март-июнь 2020	57 26/31 (54,4)	Реанимат-е	0,95 (0,86–0,99)	1,8	Сравнение информативности с СРБ, ПКТ, ЛДГ с измерением в первые 48 ч, на 3-й, 7-й, и 14-й дни госпитализации
Попов Д.А. и др., Россия, 2022 [19]	Проспективное обсервационное	Не указано	135 115/20 (14,8)	Реанимат-е	0,78 (0,66–0,90)	0,895	Высокая прогностическая значимость среди др. исследуемых показателей
Малинина Д.А. и др., Россия, 2020 [3]	Ретроспективное обсервационное одноцентровое	Май-август 2020	37 18/19 (51,3)	Реанимат-е	-	-	Нет общих данных, все пациенты разделены на 2 группы -выжившие/ умершие Высокая прогностическая значимость среди исследуемых показателей
Benedetti I. et al. et al., Italy, 2021 [15]	Обсервационное одноцентровое	Март-апрель 2020	21 10/11 (52,4)	Реанимат-е	0,91	1,07	Измерение в динамике – при поступлении и в последующие 1-е, 3-и, 5-е сут госпитализации. Высокая прогностическая значимость среди исследуемых показателей
Van Oers J.A.H. et al., Netherlands, 2021 [13]	Проспективное обсервационное	Март-май 2020	105 75/30 (28,6)	Реанимат-е	0,84 (0,76–0,92)	1,57	Дополнительно изучали С-терминальный проэнтотелин-1, предиктор летального исхода
Oblitas C.M. et al., Spain, 2021 [22]	Проспективное обсервационное одноцентровое	Август-ноябрь 2020	95 83/12 (12,6)	Реанимат-е	0,73 (0,63–0,81)	1,0	Дополнительно изучали метгемоглобин и карбоксигемоглобин (прогностическая значимость низкая)
Montmollin E. et al., France, 2022 [20]	Проспективное одноцентровое	Апрель 2020-май 2021	135 89/46 (34,1)	Реанимат-е	0,744	1,0	Измерение про-АДМ в динамике, на 1-е, 3-и, 7-е сут госпитализации

из 572 ссылок выбрано 68 публикаций, из которых после первичного скрининга и удаления дублирующих публикаций отобрано 28 статей, где отражены данные 5 отечественных и 23 зарубежных исследований. После дальнейшего отбора и оценки этих статей в мета-анализ включено 19 статей (3 отечественных и 16 зарубежных исследований) (рис.1). Список статей, включенных в мета-анализ, представлен в таблице.

В выбранных 19 публикациях были проанализированы результаты лечения 3681 больного: 3096 больных, госпитализированных при обращении в стационар в инфекционное отделение, и 585 больных, госпитализированных и лечившихся в условиях ОРИТ.

Результаты мета-анализа уровня про-АДМ у пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение.

Анализируются публикации, включающие результаты исследований 3096 пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение, из которых умерло 580 (летальность 18,7%). После обобщения данных взвешенное среднее значение про-АДМ у выживших составило 0,83 нмоль/л, у умерших – 1,57 нмоль/л, разность между которыми существенная: MD=0,87 (95% ДИ: -1,08, -0,67), $p<0,00001$. Проверка исследований выявила значительную гетерогенность данных ($I^2=86\%$, $\chi^2=76,4$, $p<0,00001$) (рис. 2, 4).

Мета-анализ сравнения уровня про-АДМ у пациентов, госпитализированных в ОРИТ.

Выполнен анализ исследований, в которых были представлены данные о результатах лечения 585 пациентов ОРИТ (умерло 169 больных, летальность 28,9%). Взвешенное среднее значение про-АДМ у выживших составило 0,90 нмоль/л, у умерших - 2,11 нмоль/л, разность значений между выжившими и умершими составила: MD=-0,71 (95% ДИ: -0,80, -0,61), $p<0,0004$. В отличие от больных, госпитализированных в инфекционное отделение, у больных ОРИТ гетерогенность данных была умеренной ($I^2=44\%$, $\chi^2=10,68$, $p=0,10$) (рис. 3, 4).

Таким образом, полученные в результате мета-анализа данные показывают, что уровень про-АДМ у умерших больных статистически значимо выше по сравнению с выжившими, как среди больных инфекционного отделения ($p<0,00001$), так и больных ОРИТ ($p<0,0004$). При этом отметим, что у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным пневмонией с дыхательной недостаточностью и ле-

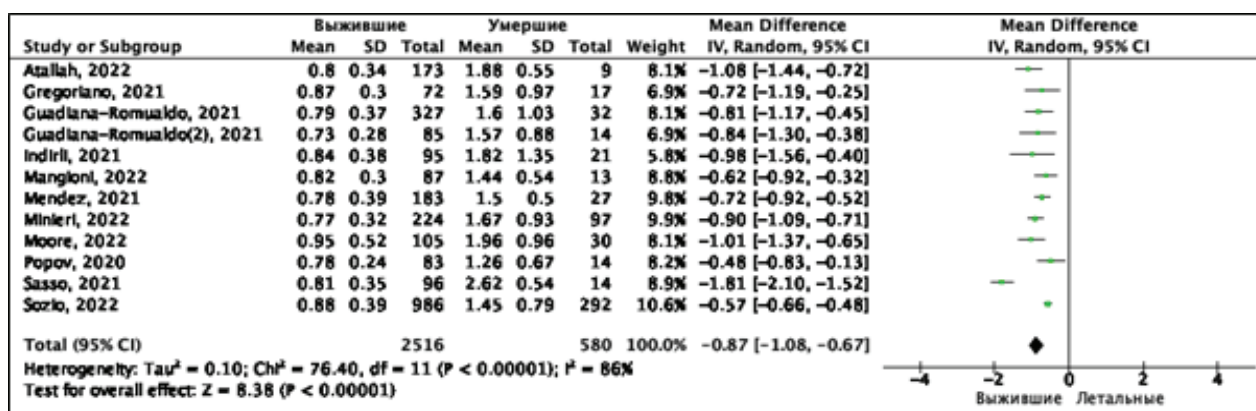


Рис. 2. Мета-анализ средних значений про-АДМ и график Forest Plot у выживших и умерших пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение

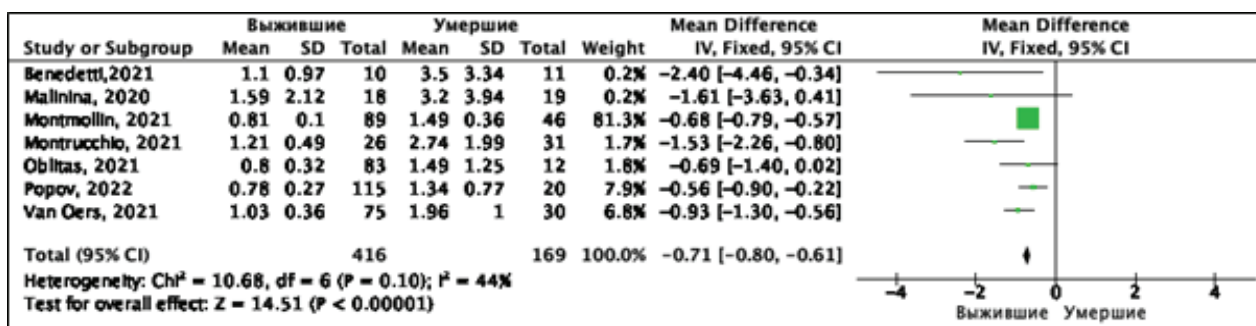


Рис. 3. Результаты мета-анализа средних значений про-АДМ и график Forest Plot у выживших и умерших пациентов, госпитализированных в ОРИТ

жившихся в условиях ОРИТ, значения про-АДМ исходно выше, включая и выживших.

Важно заметить, что у больных инфекционного отделения значительная гетерогенность обусловлена результатами, представленными B.L. Sasso и соавт. [11], в работе которых средние значения про-АДМ у пациентов с неблагоприятным исходом были заметно выше и составили 2,62 нмоль/л (рис. 4).

В изученных публикациях леталь-

ность в отделениях реанимации была высокая, и по данным исследований [3, 12, 15] превышала 50%. Медиана возраста поступивших в инфекционное отделение варьировал от 53,3 до 67 лет, в ОРИТ – от 63,3 до 70,9 года, а среди больных преобладали лица мужского пола (в инфекционных отделениях - 51,9-65,2%, в ОРИТ - 67,4-87,7%).

Полученные нами результаты при изучении научных публикаций по обсуждаемой теме подтверждают вы-

воды других работ, где представлена существенная разница значений про-АДМ у выживших и умерших пациентов. Так, в мета-анализе G. Montruccio и соавт. разница уровня средних значений про-АДМ среди выживших и умерших больных ОРИТ составила -0,96 нмоль/л (95% ДИ: -1,26, -0,65, гетерогенность $I^2=0\%$ $p<0,00001$) [25]. Lippi и соавт. с объединением исследований с неблагоприятным исходом (перевод в ОРИТ, заместительная почечная терапия, инвазивная искусственная венти-

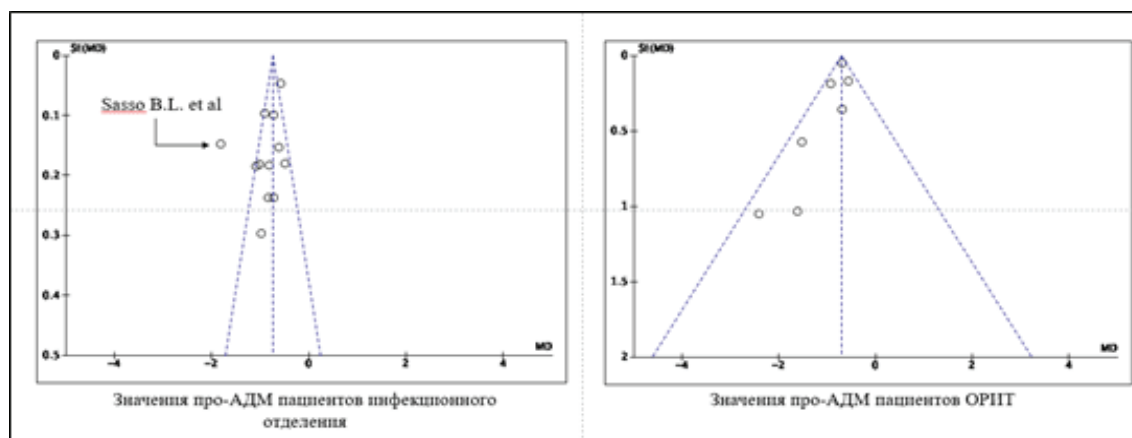


Рис. 4. Оценка публикационного смещения (графики Funnel Plot)

ляция легких, острый респираторный дистресс-синдром, летальный исход) получили такой же результат - усредненная разница средних неблагоприятного/благоприятного исходов составила 0,67 нмоль/л (95% ДИ: 0,42-0,93, гетерогенность $I^2=81\%$ $p<0.001$) [18]. Мета-анализ Lampsas и соавт., посвященный изучению редко исследуемых биомаркеров повреждения эндотелия среди реанимационных пациентов, также показал информативность про-АДМ (объединенная разница средних между умершими/выжившими составила 0,71 нмоль/л, 95% ДИ: 0,22; 1,20 нмоль/л, $p=0,02$) [29].

Также в работах, где определяли уровень про-АДМ в динамике, было отмечено его повышение при прогрессировании заболевания [12, 15, 27, 30]. Во всех исследованиях высокий уровень про-АДМ, коррелировал с другими лабораторными показателями (повышение уровня СРБ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера, а также лимфопения) и высокими баллами шкал тяжести APACHE II и SOFA, характеризующими тяжесть течения COVID-19.

В отдельных работах наряду с исследованием про-АДМ изучали другие маркеры – гамма-интерферон [27], ко-пептин [26], проэндотелин [9], С-терминальный проэндотелин-1 [13], метгемоглобин и карбоксигемоглобин [22]. В указанных исследованиях данные ROC-анализа показали наибольшую чувствительность и специфичность про-АДМ как предиктора летального исхода (AUC варьировал от 0,73 до 0,95).

Ряд авторов рассмотрели включение определения уровня про-АДМ в диагностический комплекс при поступлении больного в стационар. Так, Sozio и соавт. составили две прогностические модели необходимости госпитализации (деревья решений с лучшей AUC $0,811\pm0,037$), куда включены про-АДМ, возраст, СРБ, ЛДГ оценка по шкале SOFA [17]. Заметим, что встречаются и другие мнения. Например, Zaninotto и соавт. не выявили заметного повышения прогностической информативности при дополнительном исследовании про-АДМ: прогностическая значимость многофакторной регрессионной модели, включающей возраст, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и про-АДМ составили - AUC 0,916 (95% ДИ 0,853-0,979), тогда как у одного про-АДМ – AUC 0,900 (95% ДИ 0,827-0,974) [14].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на первые положительные

результаты о высокой прогностической информативности про-АДМ как раннего маркера неблагоприятного исхода при COVID-19 по сравнению с другими лабораторными показателями, вопрос об его применении в качестве единственного или дополнительного маркера остается открытым.

Заключение. Результаты проведенного нами мета-анализа свидетельствуют об информативности про-АДМ в качестве раннего прогностического маркера неблагоприятного течения НКВИ COVID-19. Определение уровня про-АДМ как маркера с высокой чувствительностью и специфичностью тяжести течения и вероятности летального исхода будет оптимальным на ранних этапах стационарного лечения - для стратификации больных по тяжести состояния, принятия решения о госпитализации больного и дифференцированного подхода при определении объема оказания медицинской помощи.

Безусловно, привлекательность стратификации больных только по одному высокочувствительному и специфичному биомаркеру очевидна, так как позволит повысить качество и эффективность диагностики и лечения, а также обеспечит экономическую целесообразность всего лечебного процесса. Однако для выбора подобного маркера при заболеваниях, в частности при НКВИ COVID-19, требуются дальнейшие целенаправленные исследования. Необходимо проведение сравнительного анализа прогностической информативности про-АДМ с другими биомаркерами, определение уровня его пороговых значений при коморбидных состояниях, при беременности, у онкологических пациентов и других групп больных.

Литература

1. Аденомедуллин: биологические функции и перспективы использования как биомаркера в клинической практике / Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. // *Терапия*. 2022; №4:81–90. doi: 10.18565/therapy.2022.4.81-90.
2. Аденомедуллин: биологические функции и перспективы для использования в клинической практике. Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. // *Терапия*. 2022; 4: 81-90
3. Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания / Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 3:175-187. doi: 10.36488/ctmac.2020.3.175-187.
4. Biomarkers of infection in the optimization of antibacterial therapy: justified expectations / Kulabukhov V.V., Shabanov A.K., Andreeva I.V.,

Stetsiouk O.U., Andreev V.A. // *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(3):175–187

3. Информативность проадреномедулина у больных covid-19 тяжелого течения / Малинина Д.А., Шлык И.В., Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Станевич О.В., Бакин Е.А. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 6:31-38. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-31-38.

The informative value of proadrenomedullin in patients with severe COVID-19 / D. A. Malinina, I. V. Shlyk, Y. S. Polushin, A. A. Afanasiev, O. V. Stanevich, and E. A. Bakin / *Messenger Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17(6):31–38

4. Клиническое значение содержания проадреномедулина в крови у пациентов с сепсисом / Руднов В.Л., Молдованов Л.В., Астарьева М.П., Перевалова В.Ю. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 16 (5):36-42, 2020. doi: 10.21202/2078-5638-2019.16-5-36-42.

The clinical significance of proadrenomedullin level in blood in sepsis patients. / Rudnov A. V. Moldovanov, M. N. Astafieva, and E. Y. Perevalova / *Messenger Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 16(5):36–42, 2019.

5. Методические рекомендации по проведению мета-анализа / Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ЦЭКМПП» Минздрава России). Москва; 2017: 28с. – EDN PRPXHH.

Methodological recommendations for conducting meta-analysis / Omelyanovskiy V. V, Avksentieva M.V., Sura M.V. et al.; The Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; 2017; 28p.

6. Прогностическая ценность проадреномедулина при COVID-19. / Попов Д.А., Боровкова У.Л., Рыбка М.М., Рамненко Т.В., Голухова Е.З. // *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 2(6): 6–12. doi:10.17116/anaesthesiology20200626

Predictive value of proadrenomedullin in patients with COVID-19 / Popov DA, Borovkova UL, Rybka MM, Ramnenok TV, Golukhova EZ. / *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020; (6-2):6-12.

7. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016; 3: 14–19

Rebrova O.U., Fedyeva V.K. The questionnaire to assess the risk of systematic bias in non-randomized comparative studies: the Russian-language version of the Newcastle-Ottawa scale // *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016; 25(3):14–19.

8. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Воложанин Д.А. // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022; 4 (1), 14-36. doi:10.36425/rehab104997.

Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19 / Sherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. / *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022; 4(1):14-36.

9. Acute and sustained increase in endothelial biomarkers in COVID-19 / R. Méndez et al. // *Thorax*. 2022; 77(4):400-403. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216797.

10. Circulating MR-proADM levels, as an indicator of endothelial dysfunction, for early risk

stratification of mid-term mortality in COVID-19 patients /De Guadiana-Romualdo L.G. et al./ International journal of infectious diseases. 2021; 111:211–218. doi: 10.1016/j.ijid.2021.08.058.

11. Clinical Utility of Midregional Proadrenomedullin in Patients with COVID-19/ Lo Sasso B. et al./ Lab. Med. 2021; 52(5):493–498. doi: 10.1093/labmed/lmab032.

12. Effectiveness of mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study /Montrucchio G. et al./ PLoS One. 2021; 16(2):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0246771.

13. Endothelium-associated biomarkers mid-regional proadrenomedullin and C-terminal proendothelin-1 have good ability to predict 28-day mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A prospective cohort study/ Van Oers J.A.H. et al./ Journal of Critical Care. 2020; Dec(66):173–180. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.07.017.

14. Endothelial dysfunction and Mid-Regional proAdrenomedullin: What role in SARS-CoV-2 infected Patients? /Zaninotto M. et al./ Clinica Chimica Acta. 2021; 523: 185–190. doi:10.1016/j.cca.2021.09.016.

15. High levels of mid-regional proadrenomedullin in ARDS COVID-19 patients: The experience of a single Italian center /Benedetti I. et al. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2021; 25(3): 1743–1751. doi: 10.26355/eurev.202102.24885.

16. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. //Inflammation Research, 2020: 69 (12). doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.

17. Identification of COVID-19 patients at risk of hospital admission and mortality: a European

multicentre retrospective analysis of mid-regional pro-adrenomedullin / E. Sozio E. et al./ Respiratory Research. 2022; 23(1):1–12. doi: 10.1186/s12931-022-02151-1.

18. Lippi G., Henry B.M. Pooled analysis of mid-regional pro-adrenomedullin values in COVID-19 patients with critical illness //Internal and Emergency Medicine. 2021; 16(6):1723–1725. doi: 10.1007/s11739-021-02756-2.

19. Mid-regional pro-adrenomedullin as a predictor of in-hospital mortality in adult patients with COVID-19: a single-centre prospective study /Popov DA, Borovkova UL, Rybka MM, Ramnenok TV, Golukhova EZ./ Anaesthesiology Intensive Therapy, 54(3): 242–246, 2022, doi: 10.5114/ait.2022.115367.

20. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin as a Prognostic Factor for Severe COVID-19 ARDS/ De Montmolin E. et al/ Antibiotics. 2022; 11(9):1166. doi: 10.3390/antibiotics11091166.

21. Mid-regional Proadrenomedullin Biomarker Predicts Coronavirus Disease 2019 Clinical Outcomes: A US-Based Cohort Study /Atallah N.J. et al./ Open Forum Infectious Diseases. 2022; 9(9):1–10. doi: 10.1093/ofid/ofac423.

22. Mid-regional pro-adrenomedullin, methemoglobin and carboxyhemoglobin as prognosis biomarkers in critically ill patients with covid-19: An observational prospective study / Oblitas C.M. et al/ Viruses. 2021; 13(12):1–11/ doi: 10.3390/v13122445.

23. Mid-regional Proadrenomedullin (MR-proADM), C-reactive protein (CRP) and other biomarkers in the early identification of disease progression in patients with COVID-19 in the acute NHS setting / Moore N. et al./ Journal of Clinical Pathology. 2022; Jan 7:jclinpath-2021-207750. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207750.

24. MR-proADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity./ De Guadiana-Romualdo L.G. et al./ European Journal of Clinical Investigation. 2021; 51(5). doi: 10.1111/eci.13511.

25. Proadrenomedullin in the Management of COVID-19 Critically Ill Patients in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence and Uncertainties in Existing Literature / Montrucchio G. et al./ Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(15):1–12. doi: 10.3390/jcm11154543.

26. Prognostic value of copeptin and mid-regional proadrenomedullin in COVID-19-hospitalized patients. /Indirli R. et al/ European Journal of Clinical Investigation. 2022; 52(5):1–13/ doi: 10.1111/eci.13753.

27. Prognostic Value of Mid-Region Proadrenomedullin and In Vitro Interferon Gamma Production for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia and Respiratory Failure: An Observational Prospective Study /Mangioni D. et al./ Viruses. 2022; 14(8):1683./ doi: 10.3390/v14081683.

28. Predictive Value of MR-proADM in the Risk Stratification and in the Adequate Care Setting of COVID-19 Patients Assessed at the Triage of the Emergency Department./ M. Minieri et al./ Diagnostics. 2022; 12(1971):1–14. doi: 10.3390/diagnostics12081971.

29. The Role of Endothelial Related Circulating Biomarkers in COVID-19. A Systematic Review and Meta-analysis /Lampsas S. et al./ Current Medicinal Chemistry. 2021; 29(21):3790–3805. doi: 10.2174/0929867328666211026124033.

30. The vasoactive peptide MR-pro-adrenomedullin in COVID-19 patients: An observational study /C. Gregoriano et al./ Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2021; 59(5): 995–1004, 2021, doi: 10.1515/cclm-2020-1295.

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.24

УДК 575.176

Н.И. Павлова, В.А. Алексеев

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОЖИРЕНИЯ

В обзоре описаны генетические причины ожирения, включая синдромальные, моно- и полигенные причины. Быстро растущая распространенность ожирения среди населения в последние десятилетия является важной проблемой общественного здравоохранения, поскольку оно увеличивает риск развития диабета, сердечных заболеваний, инсульта и других серьезных заболеваний. Его причины включают чрезмерное потребление высококалорийной пищи, а также малоподвижный образ жизни. Доказано, что на развитие ожирения, помимо энергетического дисбаланса, на 40–70% влияют наследственные факторы. Как правило, ожирение возникает в результате взаимодействия определенных полиморфизмов генов с окружающей средой. Лишь небольшое количество случаев ожирения является результатом наличия мутаций в определенных генах (моногоенное ожирение), вызывающих менделевские синдромы с очень низкой частотой среди населения.

Ключевые слова: ожирение, гены, полиморфизмы.

The review describes the genetic causes of obesity, including syndromal, monogenic and polygenic causes. The rapidly increasing prevalence of obesity in the population in recent decades is an important public health issue because it increases the risk of diabetes, heart disease, stroke and other serious diseases. Its causes include excessive consumption of high-calorie foods, as well as a sedentary lifestyle. It has been proven that, in addition to energy imbalance, 40–70% of the development of obesity is influenced by hereditary factors. As a rule, obesity results from the interaction of certain gene polymorphisms with the environment. Only a small number of cases of obesity are the result of the presence of mutations in certain genes (monogenic obesity), causing Mendelian syndromes with a very low frequency in the population.

Keywords: Obesity, genes, polymorphisms.

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, vldslvalexseev@gmail.com.

Введение. Ожирение является результатом хронического энергетического дисбаланса у человека, который постоянно получает из пищи больше калорий, чем необходимо для обеспечения метаболических и физических функций организма. Быстрорастущая распространенность ожирения объяс-

няется свободным доступом к высококалорийным продуктам и одновременным снижением физической активности. Также вследствие пандемии тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), вызывающего новую коронавирусную болезнь COVID-19, во всем мире были