УДК 616-16, 616-079.7

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-39-44

ГРЕБЕНЧИКОВ О. А., СКРИПКИН Ю. В., ЗАБЕЛИНА Т. С.,
ЛИХВАНЦЕВ В. В.

Определение уровня ядерной ДНК в плазме крови кардиохирургических больных позволяет прогнозировать вероятность развития полиорганной дисфункции

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
129110, Россия, Москва, ул. Шепкина 61/2, корп. 1
e-mail: lik0704@gmail.com

Статья поступила в редакцию 04.12.17; принята к печати 11.12.17

Резюме

Цель – изучить значимость уровня ядерной ДНК (яДНК) в плазме пациентов после кардиохирургических вмешательств для прогнозирования развития острого почечного повреждения (ОПП), острой сердечной недостаточности (ОСН) и системной воспалительной реакции (СВР).

Материал и методы. Проведено проспективное пилотное обсервационное когортное исследование уровня яДНК в плазме крови у 69 кардиохирургических больных и развития осложнений.

Результаты. Уровень яДНК в крови максимально возрастал через 12 ч после операции. Уровень яДНК > 20,5 нг/мл через 12 ч после операции может быть предиктором риска развития СВР (чувствительность/специфичность – 56/75 %); > 17,9 нг/мл – риска ОПП (79/69 %) и ОСН (62/58 %).

Выводы. Уровень яДНК может быть предиктором осложнений раннего послеоперационного периода в кардиохирургии.

Ключевые слова: кардиохирургия, послеоперационные осложнения, яДНК, острое почечное повреждение, системная воспалительная реакция

Для цитирования: Гребенчиков О. А., Скрипкин Ю. В., Забелина Т. С., Лихванцев В. В. Определение уровня ядерной ДНК в плазме крови кардиохирургических больных позволяет прогнозировать вероятность развития полиорганной дисфункции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(1):39–44. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-39-44

UDC 616-16, 616-079.7

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-39-44

GREBENCHIKOV O. A., SKRIPKIN YU. V., ZABELINA T. S.,
LIKHVANTSEV V. V.

Evaluation of nuclear DNA level in plasma of cardiac-surgery patients as a predictor of multiorgan dysfunction

Moscow Regional Clinical and Research Institute
129110, Russia, Moscow, Schepkina street, 61/2, 1
E-mail: lik0704@gmail.com

Received 04.12.17; accepted 11.12.17.

Summary

The *purpose* of the study: to assess the significance of the nDNA plasma level in patients after cardiac surgery to predict the development of acute heart failure (AHF), acute kidney injury (AKI) and SIRS.

Material and methods. The present prospective observational pilot cohort study of nDNA plasma level and the development of complications.

Results. The nDNA plasma level was maximal 12 h after surgery. The level of nDNA > 20,5 ng/ml 12 h after surgery can predict risk of SIRS (sensitivity/specificity – 56/75 %); > 17,9 ng/ml – risk of AKI (79/69 %) and the AHF (62/58 %).

Conclusion. The nDNA plasma level may be a predictor of early complications after cardiac surgery.

Keywords: cardiac surgery, postoperative complications, nuclear DNA (nDNA), acute kidney injury (AKI), SIRS

For citation: Grebenchikov O. A., Skripkin Yu. V., Zabelina T. S., Likhvantsev V. V. Evaluation of nuclear DNA level in plasma of cardiac-surgery patients as a predictor of multiorgan dysfunction. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018; 17(1):39–44. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-39-44

Введение

Системная воспалительная реакция (СВР) является вариантом ответа организма на любое мощное повреждающее воздействие [14]. При сепсисе, когда в роли такого повреждающего воздействия выступает инфекционный агент, продукты деградации последнего инициируют каскад событий, приводящий к СВР [7]. При неинфекционной СВР на роль таких триггеров претендуют так называемые Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs), отличительной особенностью которых является то, что в норме они либо полностью отсутствуют в центральной циркуляции, либо определяются в ней в следовых концентрациях, и значительное количество которых попадает в кровь в результате массивного распада тканей [9]. Этим условиям в полной мере соответствует ядерная ДНК (яДНК), действительно расцениваемая некоторыми исследователями как потенциальный DAMP [6, 11, 12].

Одним из возможных направлений использования DAMPs, и яДНК в том числе, в клинике может (если получится) стать прогнозирование риска развития ранних осложнений послеоперационного периода и полиорганной недостаточности, в частности. Действительно, хирургическое вмешательство, особенно такое многофакторное, как операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), является мощным повреждающим воздействием, что называется, «по определению», и сопровождается распадом, некрозом и лизисом тканей. Таким образом, появление яДНК в плазме крови после обширных и травматических операций становится весьма вероятным. Можно предположить, что развитию органных нарушений при обширных и травматичных операциях на сердце предшествует рост содержания ДНК в плазме крови, таким образом, тест на яДНК может оказаться предиктором развития СВР, острой почечной недостаточности (ОПН) и острой сердечной недостаточности (ОСН).

Гипотеза: массивный распад тканей в результате выполнения обширных и травматичных операций приводит к высвобождению яДНК, которая воспринимается организмом как DAMPs и инициирует последовательность событий, приводящих к развитию СВР и возможному развитию полиорганной недостаточности, манифестирующей, в том числе, в виде ОПН и ОСН.

Цель исследования – изучить значимость определения содержания яДНК в плазме крови пациентов в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств для прогнозирования развития СВР и полиорганной недостаточности.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное пилотное обсервационное когортное исследование взаимосвязи уровня яДНК в плазме крови и развития ОСН, ОПН, СВР у кардиохирургических больных.

Обследованы 69 взрослых пациентов, госпитализированных в отделение кардиохирургической реанимации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского Москвы (табл. 1) в период с сентября 2015 г. по де-

кабрь 2016 г. Всем пациентам, соответствующим критериям включения/исключения и подписавшим информированное согласие, присваивался порядковый номер, и они автоматически включались в исследование.

Критерии включения/невключения.

Критерии включения:

- 1) возраст 45–65 лет;
- 2) наличие добровольного информированного согласия;
- 3) виды оперативных вмешательств:
 - протезирование клапанов сердца;
 - аортокоронарное шунтирование (АКШ) с ИК;
 - АКШ без ИК.
- 4) отсутствие инфекционных заболеваний за последний месяц, предшествующий операции.

Критерии неключения:

- 1) морбидное ожирение с индексом массы тела более 35 кг/м²;
- 2) инфаркт или инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- 3) почечная недостаточность;
- 4) фракция изгнания левого желудочка менее 30 %.

Определение количества внеклеточной ДНК в плазме крови

Выделение тотальной ДНК из 100 мкл плазмы крови пациентов проводили с помощью набора Quick-gDNA Blood MiniPrep (Zymo Research, США) по протоколу производителя. Относительное содержание яДНК определяли с помощью метода ПЦР в реальном времени. Через 24 ч после травмы у пострадавших отбирали 3 мл периферической венозной крови. Перед забором крови пациенты находились в состоянии покоя не менее 10 мин. Кровь, смешанную с ЭДТА (1,5 мг/мл), центрифугировали в течение 10 мин при 3000 g. Отобранную плазму дополнительно центрифугировали.

Таблица 1

Некоторые периоперационные данные пациентов

Table 1

Some perioperative patients data	
Показатель	Значение
Число пациентов	69
Возраст, лет	60±9
ФВ, %	60±10
Пол, м/ж	58/9
Операция на клапанах	19
АКШ без ИК	21
АКШ с ИК	29
яДНК I, нг/мл	4,10 [2,50–5,70]
яДНК II, нг/мл	12,80 [7,70–20,80]
яДНК III, нг/мл	19,37 [10,20–25,20]
яДНК IV, нг/мл	10,85 [5,50–17,40]

Примечание: данные представлены средними значениями ± стандартное отклонение и медианой с [межквартильным интервалом].

гировали 10 мин при 10 000 g. Верхнюю порцию плазмы помещали в микроцентрифужную пробирку объемом 0,5 мл и замораживали при -20°C до выделения ДНК. Для контроля эффективности выделения в каждый образец плазмы объемом 0,4 мл перед процедурой выделения вносили по 10 мкл (1,7 нг/мкл) экзогенной контрольной ДНК на основе плазмиды pBlueScriptSKII(–) размером 8 кб. Выделение ДНК из 100 мкл плазмы крови проводили с помощью набора Quick-gDNA Blood MiniPrep (Zymo Research, США) по протоколу производителя. ПЦР в реальном времени. Количественную ПЦР в реальном времени проводили в амплификаторе iCycler (Bio Rad, США) со смесью следующего состава: 5 мкл анализируемого образца; 10 мкл смеси Б Eva Green («Синтол», Россия); 0,5 мкл смеси каждого из специфических праймеров (10 мкМ); 9,5 мкл деионизованной воды. Каждый образец ДНК использовали в качестве матрицы в трех идентичных ПЦР.

Анализ взаимосвязи динамики уровня ядерной ДНК и частоты развития обозначенных осложнений проводили в трех группах:

- 1) пациенты, которым было выполнено протезирование клапанов сердца в условиях ИК (n=19);
- 2) пациенты, которым было выполнено АКШ в условиях off pump (n=21);
- 3) пациенты, которым АКШ было выполнено в условиях on pump (n=29).

Системная воспалительная реакция определена как наличие 2 и более критериев, предложенных American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference [4]: температура >38 или $<36^{\circ}\text{C}$; ЧСС > 90 уд./мин; ЧДД > 20 /мин или $\text{PCO}_2 < 32$ mm Hg; лейкоцитоз $> 12\,000 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4000 \cdot 10^9/\text{л}$.

Острое почечное повреждение по критериям RIFLE [5] определено как увеличение сывороточного содержания креатинина в 1,5 раза и более, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25 % и более, или снижение темпа мочевыделения менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч и более.

Острая сердечная недостаточность определена как потребность в инфузии инотропных препаратов (Адреналин, Добутамин) в дозе, эквивалентной 5 мкг/кг/мин добутамина или более на протяжении не менее 6 ч после операции.

Шкала инотропной поддержки (IS). Суммарную дозу инотропных препаратов и вазопрессоров рассчитывали по формуле:

Добутамин (мкг/кг·мин) + Допамин (мкг/кг·мин) + $100 \cdot$ Адреналин (мкг/кг·мин).

Уровень ядерной ДНК в крови определяли на следующих этапах:

- 1) яДНК I – уровень ядерного ДНК в крови после индукции анестезии;
- 2) яДНК II – уровень ядерного ДНК в крови после окончания операции;
- 3) яДНК III – уровень ядерного ДНК в крови через 12 ч после окончания операции;
- 4) яДНК IV – уровень ядерного ДНК в крови через 72 ч после окончания операции.

Статистический анализ

Количественные параметры предварительно анализировались на нормальность распределения обобщенным тестом Д'Агостино–Пирсона. Для сравнения параметров с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента, а для параметров, не имеющих нормального распределения, – U-критерий Уитни–Манна.

Сравнение качественных признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат или критерия Фишера.

Для оценки качества предикторов клинических исходов операции использовался ROC-анализ, при котором оценивался параметр AUC и определялась точка отсечения по соотношению чувствительности и специфичности (баланс между чувствительностью и специфичностью, т. е. когда $\text{Se} \sim \text{Sp}$: $\text{Cut off} = \min |\text{Se} - \text{Sp}|$, где Cut off – пороговое значение; Se – чувствительность; Sp – специфичность).

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридмену с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Вилкоксона.

Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ($M \pm m$), а ненормально распределенных – медианой с межквартильным интервалом ($\text{Me} [25-75\%]$).

Различия принимались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для расчетов использовались программы «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc.) и «MedCalc» 12.5.0.0 (MedCalc Software bvba).

Результаты исследования

Уровень яДНК в плазме крови пациентов после протезирования клапанов сердца на момент окон-

ROC-кривая уровня яДНК, измеренного через 12 ч после операции для прогноза развития СБР в течение 1–3 суток послеоперационного периода (площадь под кривой (AUC)=0,8; $p < 0,0001$)

ROC-curve of nDNA level measured 12 hours after surgery for the prediction of SIRS within 1–3 postoperative days (area under curve (AUC)=0,8; $p < 0,0001$)

Таблица 2

Данные ROC-анализа послеоперационного уровня в плазме яДНК в отношении развития системной воспалительной реакции в течение 1–2-х суток послеоперационного периода

Table 2

ROC-analysis data of postoperative nDNA plasma level for the prediction of systemic inflammatory response within 1–2 postoperative days

Тест	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
яДНК II	0,63	0,51–0,75	>12,8	54	57
яДНК III	0,68	0,56–0,79	>20,5	56	75
яДНК IV	0,70	0,58–0,81	>10,5	64	67

Таблица 3

Данные ROC-анализа послеоперационного уровня в плазме яДНК в отношении развития острого почечного повреждения в течение 1–2-х суток послеоперационного периода

Table 3

ROC-analysis data of postoperative nDNA plasma level for the prediction of acute kidney injury within 1–2 postoperative days

Тест	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
яДНК II	0,65	0,52–0,76	>12,1	65	55
яДНК III	0,82	0,70–0,90	>17,9	79	69
яДНК IV	0,76	0,64–0,85	>11,5	70	72

Таблица 4

Данные ROC-анализа послеоперационного уровня в плазме яДНК в отношении развития сердечной недостаточности в течение 1–2-х суток послеоперационного периода

Table 4

ROC-analysis data of postoperative nDNA plasma level for the prediction of heart failure within 1–2 postoperative days

Тест	AUC	95 % ДИ	Точка отсечения, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
яДНК II	0,5	0,38–0,63			
яДНК III	0,63	0,50–0,74	>17,9	62	58
яДНК IV	0,66	0,53–0,77	>11,5	62	73

чания операции составил 21,40 [11,70–30,30] нг/мл, что в 4 раза ($p<0,01$) выше базовых значений – 4,80 [4,20–6,70] нг/мл. На этапе «12 часов п/о» наблюдался дальнейший рост обсуждаемого показателя, его уровень превысил исходные значения в 5,2 раза – 25,10 [15,50–33,10] нг/мл – ($p<0,01$) и все еще превышал базовый уровень в 2,5 раза к исходу 3-х п/о-суток – 15,50 [9,60–33,20] нг/мл ($p<0,01$).

Off pump АКШ также сопровождаются достаточно выраженным клеточным цитолизом. Уровень яДНК на момент окончания операции составил 7,70 [5,00–15,90] нг/мл (2-кратный рост по отношению к исходу; $p<0,01$). Тенденция, обнаруженная у пациентов после протезирования клапанов сердца, сохраняется и в обсуждаемом случае: дальнейший рост – 14,30 [7,40–21,50] нг/мл к 12 ч после окончания операции и некоторое снижение к исходу 3-х суток – 8,00 [4,50–13,50] нг/мл (превышение исходных значений в 2,1 раза; $p<0,05$).

Динамика уровня яДНК в группе пациентов с on pump АКШ выглядит следующим образом: более чем 3-кратный рост на момент окончания операции – 13,50 [8,68–17,80] нг/мл ($p<0,01$); 19,37 [13,90–25,10] нг/мл, к 12 ч. после окончания операции (превышение исходного уровня уже в 5,2 раза; $p<0,01$), тенденция к снижению на 3-и сутки – 10,50 [4,50–12,80] нг/мл ($p<0,05$) по отношению к исходу (исходное значение: 3,70 [2,50–5,30] нг/мл).

Статистически значимые межгрупповые отличия обнаружены только при сравнении операций на клапанах сердца и «off pump АКШ» на этапах окончания операции ($p=0,03$) и к концу 1-х суток послеоперационного периода ($p<0,01$). В обоих случаях более низкие значения обнаружены в группе пациентов после аортокоронарного шунтирования.

СВР в раннем послеоперационном периоде развилась у 63 % пациентов после операций на клапанах сердца, у 45 % пациентов – после АКШ без ИК, и у 50 % пациентов – после АКШ с ИК, разница статистически незначима ($p>0,1$). Средняя частота развития СВР в когорте – 52 %.

Уровень яДНК, измеренный через 12 ч после операции, показал удовлетворительные прогностические возможности (площадь под кривой AUC=0,68) в отношении риска развития СВР в течение 1–2-х суток послеоперационного периода (рисунок). При определении точки cut-off оказалось, что уровень яДНК (20,5 нг/мл) с чувствительностью 56 % и специфичностью 75 % предсказывает развитие СВР в раннем послеоперационном периоде (табл. 2).

Хорошие прогностические возможности показал уровень яДНК, измеренный через 12 ч после операции (площадь под кривой AUC = 0,8) в отношении риска развития ОПП в стадии R в течение 1–3-х суток послеоперационного периода.

При определении точки cut-off оказалось, что уровень яДНК (17,9 нг/мл) с чувствительностью 79 % и специфичностью 69 % предсказывает развитие ОПП в стадии R по критериям RIFLE (табл. 3).

И, наконец, СН обнаружена у 65 % пациентов после операций на клапанах сердца; у 24 % пациентов после АКШ без ИК и у 52 % после АКШ с ИК соответственно ($p=0,08$). Средняя частота развития СН в когорте – 46 %. По данным ROC-анализа (табл. 4) выявлено лишь удовлетворительное качество предикторов яДНК III и IV.

При проведении Post hoc-анализа мы разделили пациентов на две группы: в первую попали больные,

Таблица 5

Уровень яДНК в плазме на этапах исследования среди пациентов, стратифицированных по наличию или отсутствию послеоперационных осложнений (сердечная недостаточность, острое почечное повреждение, системная воспалительная реакция)

Table 5

The nDNA plasma level on the stages of the study among patients stratified by the presence or absence of postoperative complications (heart failure, acute kidney injury, systemic inflammatory response)

Тест, нг/мл	Без осложнений	С каким-либо осложнением	Уровень значимости различий, p
яДНК I	3,80 [2,35–5,70]	4,20 [2,50–5,70]	0,666
яДНК II	10,33 [7,50–15,10]	15,30 [8,68–25,50]	0,036
яДНК III	14,70 [9,05–18,95]	22,50 [11,60–29,10]	0,004
яДНК IV	7,00 [5,50–11,00]	12,20 [5,40–21,60]	0,013

Примечание: данные представлены медианой с [межквартильным интервалом].

у которых послеоперационный период протекал гладко и не было зарегистрировано ни одного из изучаемых осложнений. Во вторую вошли пациенты, послеоперационный период которых осложнился развитием хотя бы одного из описываемых осложнений (табл. 5).

Сравнительный анализ показал, что уровень яДНК был выше в группе 2 на всех послеоперационных этапах: на первом п/о-этапе – на 48,5 % ($p = 0,036$); через 12 часов п/о – на 53,1 % ($p = 0,04$) и через 3-е суток п/о – на 78,6 % ($p = 0,013$). ROC-анализ подтвердил удовлетворительные прогностические возможности изучаемого теста: AUC = 0,63 (95 % ДИ 0,50–0,74). При уровне яДНК III > 17,9 нг/мл чувствительность/специфичность метода составила 62/58 %. И, наконец, соотношение шансов (OR) получить какое-либо осложнение после операции на сердце в группе больных с повышенным (>15,82 нг/мл) и нормальным или минимальным (<15,82 нг/мл) содержанием яДНК составляет 166,16 (95 % ДИ 9,20–3001,46; $p = 0,0005$).

Заключение

Важность и необходимость прогнозирования послеоперационных осложнений неоднократно подчеркивалась в соответствующих руководствах [2, 3]. На сегодняшний день из лабораторных показателей принято определять уровень тропонина Т и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Руководство по ведению пациентов высокого риска в некардиальной хирургии оценивает соотношение шансов развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) при повышении уровня тропонина в раннем п/о-периоде как 3,70 [2].

Руководство EACTS указывает, что повышение уровня NT-proBNP в первые часы после операций на сердце выше дооперационных значений является неблагоприятным фактором и свидетельствует о высокой вероятности возникновения осложнений со стороны ССС [3].

Предлагаемый тест, основанный на анализе содержания яДНК в плазме крови пациентов, перенесших операцию на сердце, по своим прогностическим возможностям явно превосходит рассматриваемые лабораторные показатели. Конечно, на сегодняшний день он требует известного мастерства исполнителя и сложного лабораторного оборудования и, таким

образом, вряд ли может быть рекомендован для рутинного применения. Однако потенциально возможна адаптация метода и для рутинного клинического использования.

Ранее была предпринята единственная попытка использовать определение яДНК для прогнозирования вероятности развития ОПП в палате реанимации смешанного (хирургия+терапия) стационара: обнаружены значительные различия содержания яДНК в группе «благополучных» в отношении развития данного осложнения и неблагоприятных больных [4]. Нами опубликованы предварительные данные, показавшие высокую ценность определения яДНК для прогнозирования ОПП в раннем п/о-периоде кардиохирургических вмешательств [10].

Также было установлено повышенное содержание яДНК в крови в результате повреждения обширных массивов тканей при тяжелой сочетанной травме (ТСТ) [1]. На сегодняшний день именно эта модель (ТСТ) представляется наиболее изученной, опубликован систематический обзор 14 обсервационных исследований, посвященных изучению уровня внеклеточной ДНК и исходов у больных с ТСТ. Утверждается, что уровень яДНК является хорошим предиктором летального исхода данной категории пациентов [8].

Наши исследования позволяют рекомендовать использование теста с определением содержания яДНК для прогнозирования осложненного течения раннего послеоперационного периода после кардиохирургических вмешательств.

Выводы

1. Чувствительность/специфичность яДНК III при уровне >17,9 нг/мл для ОН составила 62/58 %.
2. Для ОПП – 79/69 % при уровне >17,9 нг/мл.
3. Для СВР – 56/75 % при уровне >20,5 нг/мл.
4. Отношение шансов получить какое-либо осложнение после операции на сердце в группе больных с повышенным (>15,82 нг/мл) и нормальным или минимальным (<15,82 нг/мл) содержанием яДНК составляет 166,16 (95 % ДИ 9,20–3001,46; $p = 0,0005$).

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Хубутия М. Ш., Шабанов А. К., Скулачев М. В. и др. Митохондриальная и ядерная ДНК у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // *Общая реаниматол.* – 2013. – № 9 (6). – С. 24 [Khubutia M.S., Shabanov A.K., Skulachev M.V. et al. Mitochondrial and Nuclear DNA in Patients with Severe Polytrauma. *General Reanimatology.* 2013;9(6):24. doi:10.15360/1813-9779-2013-6-24 (In Russ)].
2. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Oct;31(10):517-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
3. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Oct 1;52(4):616-664. doi: 10.1093/ejcts/ezx324.
4. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit Care Med.* 1992;20:864-874. doi: 10.1097/00003246-199206000-00025.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004. Aug;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872.
6. Borisoff JI, Joosen IA, Versteyle MO et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a pro-thrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013. Aug;33(8):2032-2040. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301627.
7. Castellheim A, Brekke OL, Espevik T et al. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol.* 2009. Jun;69(6):479-91. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02255.x.
8. Gogenur M, Burcharth S, Gogenur J. The role of total cell-free DNA in predicting outcomes among trauma patients in the intensive care unit: a systematic review. *Critical Care.* 2017.21;14. doi: 10.1186/s13054-016-1578-9.
9. Hauser CJ, Sursal T, Rodriguez EK et al. Mitochondrial damage associated molecular patterns from femoral reamings activate neutrophils through formyl peptide receptors and P44/42 MAP kinase. *J Orthop Trauma.* 2010. Sep;24(9):534-8. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181ec4991.
10. Likhvantsev VV, Landoni G, Grebenchikov OA et al. Nuclear DNA as Predictor of Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft: A Pilot Study. *JCVA.* 2017; 31;2080-2085. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.051.
11. Lo YM., Rainer TH., Chan LY. et al. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clin Chem.* 2000 Mar;46(3):319-23. PubMed PMID: 10702517.
12. Tsai NW, Lin TK, Chen SD et al. The value of serial plasma nuclear and mitochondrial DNA levels in patients with acute ischemic stroke. *Clin Chim Acta.* 2011;412:476-479. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.036.
13. Vaara ST., Lakkisto P, Immonen K et al. Urinary biomarkers indicative of apoptosis and acute kidney injury in the critically ill. *PLoS One.* 2016;11:e0149956. doi: 10.1371/journal.pone.0149956.
14. Zhang Q, Raoof M, Chen Y et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010 Mar 4;464(7285):104-107. doi: 10.1038/nature08780.

Информация об авторах

Гребенчиков Олег Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru.

Скрипкин Юрий Вольдемарович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, e-mail: skripkin62@gmail.ru.

Забелина Татьяна Сергеевна – научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, e-mail: tatazabelina@mail.ru.

Лихванцев Валерий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, e-mail: lik0704@gmail.com.

Author information

Grebenchikov Oleg A. – PhD, Senior research fellow of Critical Care Department Moscow Regional Clinical and Research Institute, e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru.

Skripkin Yuri Voldemarovich – PhD, Head of Intensive Care Unit № 1, Moscow Regional Clinical and Research Institute, e-mail: skripkin62@gmail.ru.

Zabelina Tatyana Sergeevna – research fellow of critical care department Moscow Regional Clinical and Research Institute, e-mail: tatazabelina@mail.ru.

Likhvantsev Valery Vladimirovich – MD, Professor, Head of Critical Care Department Moscow Regional Clinical and Research Institute, e-mail: lik0704@gmail.com.