

# Роль внеклеточной ДНК среди предикторов госпитальной летальности у пациентов с септическим шоком

**М.С. Гриненко<sup>1</sup>, И.А. Заиграев<sup>1, 2</sup>, Н.П. Кротенко<sup>1, 3</sup>✉, М.И. Афанасьева<sup>4</sup>, А.А. Дороненкова<sup>1</sup>, О.В. Игнатенко<sup>1, 3, 5</sup>, Л.А. Кричевский<sup>1, 3</sup>, А.Н. Марышева<sup>1</sup>, Е.Т. Абдуллин<sup>4</sup>, Н.С. Покровский<sup>4</sup>**

Отделение общей реанимации

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»

115446, Российская Федерация, Москва, Коломенский пр-д, д. 4

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» МЗ РФ

121552, Российская Федерация, Москва, пер. Петроверигский, д. 10, стр. 3

<sup>3</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ

121552, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

<sup>5</sup> ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

107031, Российская Федерация, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

✉ Контактная информация: Кротенко Николай Петрович, врач анестезиолог-реаниматолог, кандидат медицинских наук, заведующий общей реанимацией ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени профессора Е.А. Дамира ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. Email: npkrotenko@gmail.com

## ЦЕЛЬ

Исследовать роль вкДНК (внеклеточной ДНК) как независимого предиктора летальности у пациентов с септическим шоком, а также определить фенотип больных, уровень вкДНК которых ассоциирован с высокой госпитальной летальностью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое обсервационное пилотное исследование включили пациентов старше 18 лет с клинической картиной септического шока (критерии *Sepsis-3*), поступивших в период август 2023 – май 2024 года в отделение интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Итоговое число пациентов, включённых в исследование, составило  $n=52$  (64% мужчин, 36% женщин) в возрасте  $52,1 \pm 17,3$  года, с тяжестью состояния по шкалам *SOFA*  $10 \pm 4$  и *APACHE II*  $22 \pm 7$  баллов соответственно. Концентрация вкДНК составила 3041 (876; 7815,0) нг/мл. Для вкДНК была определена статистически значимая связь с 28-дневной летальностью (*AUC* 0,69, 95% ДИ – доверительный интервал [0,54, 0,84],  $p=0,031$ ), а также выявлена отрезная точка концентрации (более 1893 нг/мл), при которой отношение шансов (ОШ) вероятности смертельного исхода в стационаре соответствовало 4,3 (95% ДИ [1,3, 15,1],  $p=0,03$ ). Зависимость риска развития смертельного исхода от концентрации вкДНК (не более 1893 или более 1893 нг/мл), оценённая с помощью лог-ранк критерия Маннеля–Кокса, была статистически значима ( $p=0,028$ ). Медиана срока наступления смерти в группе вкДНК более 1893 нг/мл составила 7 дней, а при уровне вкДНК не более 1893 нг/мл – 11 дней. Независимыми предикторами концентрации вкДНК более 1893 нг/мл у больных с септическим шоком были уровень лактата смешанной венозной крови (ОШ 2,0; 95% ДИ [1,02, 3,92],  $p=0,044$ ) и сумма баллов по шкале *SOFA* (ОШ 1,23; 95% ДИ [1,02, 1,47],  $p=0,029$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало, что внеклеточная ДНК является независимым предиктором летальности при септическом шоке, выявлена её пороговая концентрация, связанная со значительным повышением вероятности наступления смертельного исхода, которая может быть рассмотрена как лабораторный ориентир при определении показаний для её экстракорпоральной элиминации. Также определены маркёры значимого повышения концентрации вкДНК в кровотоке, что может служить инструментом для её косвенной оценки в режиме “Point of care”.

## ВЫВОДЫ

1. Внеклеточная ДНК является независимым предиктором летальности у пациентов с септическим шоком. 2. Внеклеточную ДНК можно рассматривать как потенциальную мишень для экстракорпоральной терапии. 3. Пороговая концентрация внеклеточной ДНК, рассматриваемая как возможный лабораторный ориентир для инициации экстракорпоральной терапии – 1893 нг/мл. 4. Независимыми предикторами концентрации внеклеточной ДНК более 1893 нг/мл у больных с септическим шоком были уровень лактата смешанной венозной крови и количество баллов по шкале *SOFA*.

## Ключевые слова:

внеклеточная ДНК, вкДНК, сепсис, септический шок

<b>Ссылка для цитирования</b>	Гриненко М.С., Заиграев И.А., Кротенко Н.П., Афанасьева М.И., Дороненкова А.А., Игнатенко О.В. и др. Роль внеклеточной ДНК среди предикторов госпитальной летальности у пациентов с септическим шоком. <i>Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь</i> . 2025;14(4):724–737. <a href="https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-4-724-737">https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-4-724-737</a>
<b>Конфликт интересов</b>	Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
<b>Благодарность, финансирование</b>	Исследование выполнено при поддержке Московского центра инновационных технологий в здравоохранении

вкДНК — внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДИ — доверительный интервал  
ЗПТ — заместительная почечная терапия  
ИЛ-6 — интерлейкин 6  
ИМТ — индекс массы тела  
ОПП — острое повреждение почек  
ОР — относительный риск  
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОШ — отношение шансов  
ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата  
ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка  
АПАЧЕ II — *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* — шкала оценки тяжести состояния пациента в отделениях реанимации и интенсивной терапии

AUC — *Area under the curve* — площадь под кривой  
CAMP — *Chromatin-Associated Molecular Patterns* — хроматин-ассоциированный молекулярный комплекс нуклеиновых кислот и белков  
CRP — C-реактивный белок  
eCIRR — *Extracellular Cold-inducible RNA-binding protein* — внеклеточный РНК-связывающий белок, индуцируемый холодом  
HMGB1 — *High-mobility group protein B1* — высокомобильная группа протеин-B1  
n — число пациентов  
NETs — *neutrophil extracellular traps*, внеклеточные нейтрофильные ловушки  
PCT — прокальцитонин  
SOFA — *Sepsis-related Organ Failure*, органная недостаточность, связанная с сепсисом (шкала тяжести состояния)  
TERRA — *Telomeric repeat-containing RNA* — РНК, содержащая теломерные повторы

## ВВЕДЕНИЕ

Прогностическая оценка больных с септическим шоком остаётся в фокусе внимания исследователей, так как позволяет объективизировать выбор ранних мер интенсивной терапии, собственно направленных на улучшение исхода [1].

Традиционные прогностические шкалы в течение многих лет сохраняют своё значение в рутинной клинической практике. Однако даже повседневное их применение не позволяет анализировать возможный выбор патогенетически обоснованной лечебной тактики у конкретного больного [2, 3].

В то же время развивающаяся концепция персонализированной интенсивной терапии требует разработки принципиально других инструментов прогнозирования в практике лечения септического шока. В указанном аспекте интерес в качестве предикторов течения септического шока представляют разнообразные биомаркёры. Некоторые могут являться не только собственно маркёрами, но и значимыми факторами в патогенезе септического шока, например, бактериальный липополисахарид и цитокины (интерлейкин 6 — ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α), также используемые в качестве таргетных молекул для элиминации при экстракорпоральной терапии [4–9].

Подобным потенциалом обладает внеклеточная дезоксирибонуклеиновая кислота (вкДНК), в настоящее время рассматриваемая как перспективный маркёр и терапевтическая мишень при сепсисе [10, 11].

ВкДНК — это высокомолекулярный комплекс нуклеиновых кислот и белков, при этом входящий в состав ещё более сложной группы структур и молекул, попадающих в кровоток из ядра при клеточном повреждении или активной секреции — CAMP (*Chromatin-Associated Molecular Patterns*), объединённых выраженным пр воспалительным и протромботическим действием. В

ней включают внеклеточную рибонуклеиновую кислоту (РНК), микро-РНК, РНК, содержащую теломерные повторы (TERRA), гистоны, миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу, катепсин G, белки HMGB 1 (*High-mobility group protein B1*) и eCIRP (*Extracellular Cold-inducible RNA-binding protein*) и др. [12].

ВкДНК представляет собой двухцепочечные внеклеточные фрагменты ДНК и связанные с ней структурные белки и ферменты, высвобождаемые в кровоток в результате апоптоза, некроза или активной секреции клетками иммунной системы. В норме её источниками являются созревающие клетки крови или фетальные клетки. Уровень вкДНК повышается при тяжёлой травме, прогрессировании онкопроцесса, воспалении и сепсисе [12, 13].

Источники вкДНК при сепсисе — это ДНК внеклеточных нейтрофильных ловушек, ядерная и митохондриальная ДНК человека, попадающая в кровоток при повреждении и апоптозе клеток, а также ДНК микробов. Образование внеклеточных нейтрофильных ловушек (*Neutrophil extracellular traps* — NETs) — антиинфекционный защитный механизм, в результате которого из макрофагов, эозинофилов, тучных клеток и нейтрофилов выбрасываются деконденсированный хроматин и ядерные белки, образуя сетевидные структуры, улавливающие микроорганизмы и лизирующие их клеточную стенку [14, 15].

Избыточное образование вкДНК дополнительно активирует иммунные клетки, тромбоциты и эндотелий, усиливая воспаление и коагуляцию, что увеличивает интенсивность клеточного повреждения и тромбирования сосудов микроциркуляторного русла [16–21].

Длительное повышение уровня вкДНК в кровотоке «перегружает» систему макрофагов, участвующих в её

естественной элиминации, снижая их фагоцитарную активность. Таким образом на ранних стадиях сепсиса в<sub>кДНК</sub> способствует развитию гипервоспаления, а затем может стать одной из причин развития иммунодепрессии [22–25].

В<sub>кДНК</sub> — это высокомолекулярный комплекс нуклеиновых кислот и белков, при этом входящий в состав ещё более сложной группы структур и молекул, попадающих в кровоток из ядра при клеточном повреждении или активной секреции — *CAMP* (*Chromatin-Associated Molecular Patterns*), объединённых выраженным провоспалительным и протромботическим действием. В неё включают внеклеточную РНК, микро-РНК, РНК, содержащую теломерные повторы (*TERRA*), гистоны, миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу, катепсин G, белки *HMGB 1* (*High-mobility group protein B1*) и *eCIRP* и др. [26].

В ряде исследований было показано, что уровень в<sub>кДНК</sub> значительно повышен у пациентов с сепсисом и септическим шоком по сравнению с больными без инфекционной патологии, отмечено статистически значимое увеличение концентрации в<sub>кДНК</sub> у умерших пациентов по сравнению с выжившими, продемонстрирована его ассоциация с тяжестью мультиорганной дисфункции, частотой развития острого почечного повреждения, ранней и 28-дневной летальностью [27–33].

Стратегии воздействия на в<sub>кДНК</sub> при сепсисе в экспериментальных исследованиях на животных включают — введение мезопористых наночастиц-поглотителей ДНК, а также ДНКаз, хлорохина, *Cl*-Амидина, активированного протеина С и антител к цитрулнированному гистону 3. В этих исследованиях показаны оптимистичные результаты — снижение уровня в<sub>кДНК</sub> на фоне терапии, улучшение оксигенирующей функции лёгких, увеличение выживаемости [34–36].

В единичных клинических исследованиях показана возможность элиминации как в<sub>кДНК</sub>, так и белковых компонентов *NETs* неспецифическими методами экстракорпоральной терапии [37, 38].

В данном исследовании мы оценили роль в<sub>кДНК</sub> в качестве независимого предиктора летальности у пациентов с септическим шоком и его потенциал как мишени для методик очищения крови. Учитывая технические сложности лабораторного мониторинга уровня в<sub>кДНК</sub> в экспресс-режиме, интерес представляют возможности её косвенной, «суррогатной» оценки по другим, доступным маркёрам. Мы определили фенотип больных, у которых концентрация в<sub>кДНК</sub> ассоциирована с высокой госпитальной летальностью, и выявили её предикторы.

Для определения уровня в<sub>кДНК</sub> использовали «НуклеоТест» — российский хромогенный метод определения внеклеточных ДНК-содержащих структур в плазме крови человека, позволяющий количественно измерить концентрацию в<sub>кДНК</sub> и её фрагментов различной длины. Опыт клинического применения данной методики, а также её описание в литературе на сегодняшний день ограничены.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** проспективное одноцентровое наблюдательное пилотное исследование, проведённое в период с августа 2023 по май 2024 года в отделении интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». Были включены 52 пациента старше

18 лет с клинической картиной септического шока (критерии *Sepsis-3*): зависимость от вазопрессорной терапии (норадреналин более 0,05 мкг/кг/мин), отсутствие признаков гиповолемии.

**Критерии исключения:** из исследования были исключены пациенты с продолжающимся кровотечением или высоким риском его развития, венозным или артериальным тромбозом, перенесённым инфарктом миокарда, тромбоэмболией лёгочной артерии или острым нарушением мозгового кровообращения в течение 2 последних месяцев, тяжёлой застойной хронической сердечной недостаточностью, терминальной хронической болезнью почек, циррозом печени в стадии декомпенсации, тяжёлой сочетанной или позиционной травмой, ВИЧ-инфекцией, тяжёлой гранулоцитопенией (WBC — лейкоциты периферической крови менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>), онкологической патологией на этапе нео- или адъювантной терапии и постоянной иммуносупрессивной терапией.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом — протокол № 5 от 11.01.2023.

**Сбор данных:** демографические, клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов были собраны и проанализированы в первые 24 часа с момента клинического дебюта септического шока (табл. 1).

Помимо стандартных лабораторных показателей, у пациентов определяли внеклеточную ДНК методом «НуклеоТест» (НПФ ПОКАРД, Россия). Определение проводилось однократно при манифестиации шока.

Интенсивную терапию проводили в соответствии с рекомендациями «Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Федерации Анестезиологов и Реаниматологов — ФАР, *Surviving sepsis campaign*, 2021 [39, 40].

## Статистический анализ данных

Анализ полученных данных производили на базе стандартных статистических пакетов в программе *SPSS* (версия 26) и *Jamovi Desktop* 2.6.23. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовались тесты Шапиро–Уилкса и Колмогорова–Смирнова, оценка эксцесса и асимметрии. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением использовался *t*-тест для двух несвязанных выборок и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Если распределение количественной переменной не соответствовало нормальному, их значения представлялись в виде медианы ( $Me$ ) и межквартильного диапазона (25%; 75%) и для сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни.

Для определения предикторов и независимых предикторов госпитальной летальности у больных с септическим шоком применяли регрессионный однофакторный и многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса с определением относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки наступления госпитального смертельного исхода в группах больных с концентрацией в<sub>кДНК</sub> более 1893 нг/мл и не более 1893 нг/мл использовали метод построения кривых Каплана–Мейера со сравнением между группами методом *Log-Rank* Мантеля–Кокса.

Для выявления предикторов концентрации в<sub>кДНК</sub>, ассоциированной с госпитальной летальностью,

использовали анализ в модели бинарной логистической регрессии. Многофакторный регрессионный анализ выполняли обратным методом Вальда. В него включались переменные со значением критерия статистической значимости при однофакторном регрессионном анализе менее 0,1.

При выявлении неблагоприятных значений непрерывных переменных и характеристики диагностического значения вкДНК, ассоциированного с госпитальной летальностью, использовали анализ характеристической кривой. Отрезную точку выбирали с учётом значений индекса Юдена и сопоставления отношения шансов (ОШ). Чувствительность, специфичность, предсказательную ценность положительного и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) рассчитывали с помощью таблиц сопряжения. Площади под характеристической кривой сравнивали между собой методом Делонга.

Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 52 пациента с септическим шоком, их средний возраст составил  $52,1 \pm 17,3$  года. На долю мужчин пришлось 64%, а средний индекс массы тела (ИМТ) соответствовал ожирению I ст. ( $29,0 \pm 6,2$ ) кг/м<sup>2</sup>. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, больные в выборке характеризовались высоким риском госпитальной летальности и органной недостаточности (APACHE II  $22,0 \pm 7,0$ , SOFA  $10 \pm 4$  соответственно). Медиана фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) соответствовала сохранный 59 (47,0; 63,0). В целом пациенты имели умеренный гипервоспалительный ответ (ИЛ-6 —  $434,0 \pm 387,2$  пг/мл, CRP  $212,5 \pm 88,1$  мг/л, PCT 15,7 (5,0; 60,5) нг/мл). Летальность, зафиксированная в течение 28 дней, была высокой, составив 69,8%. Среди осложнений ведущую роль занимала почечная дисфункция, которая наблюдалась у 75% больных, почти все случаи потребовали заместительной почечной терапии — ЗПТ (72%).

**Таблица 1**  
**Основные характеристики пациентов, включённых в исследование**

*Table 1*  
**Basic characteristics of patients included in the study**

Общая группа (n=52)	
Демографические показатели	
Возраст, лет	52,1±17,3
Пол (муж.), %	64,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,0±6,2
Клинические данные	
SOFA, баллы	10±4
APACHE II, баллы	22,0±7,0
Норадреналин, мкг/кг/мин	0,52 (0,33; 0,87)
Длительность пребывания в стационаре, сутки	9,0 (6,0; 16,0)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	7,0(4,0; 11,0)
Длительность искусственной вентиляции лёгких, сут	5,0 (3,0; 10,0)
Длительность вазопрессорной поддержки, сут	5,0 (3,0; 10,0)
Инструментальные данные	
ФВ ЛЖ, %	59 (47,0; 63,0)
КДО, мл	95,0(78,0; 118)
СДЛА, мм рт.ст.	35±11

Концентрация вкДНК в изученной выборке составила 3041 (876; 7815,0) нг/мл. Летальность, зафиксированная в течение 28 дней, составила 69,8%. Среди осложнений ведущую роль занимала почечная дисфункция — 75%, ЗПТ проводили у 72% больных.

Следующим этапом мы провели поиск предикторов (табл. 2 и рис. 1) 28-дневной летальности у больных с септическим шоком у данной выборки больных при помощи регрессии Кокса.

Как видно из представленных иллюстраций, несмотря на наличие таких сильных предикторов госпитальной летальности, как лактат, индекс оксигенации, инфузия норадреналина, в модели многофакторной регрессии Кокса независимыми факторами

### Окончание таблицы 1

*End of table 1*

Общая группа (n=52)	
Лабораторные данные	
Индекс оксигенации	300,0±138,0
Лактат, ммоль/л	2,4 (1,7; 4,0)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	17,3 (10,6; 24,4)
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	14,9 (7,9; 25,5)
Палочкоядерные нейтрофилы лейкоциты, %	8,0 (4; 19)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	137,0 (89,0; 220,0)
Интерлейкин-6, пг/мл	434,0±387,2
С-реактивный белок, мг/л	212,5±88,1
PCT, нг/мл	15,7 (5,0; 60,5)
Ферритин, нг/мл	974,5 (555,0; 1213,0)
Фибриноген, г/л	5,9±2,3
Антитромбин III, %	45,8 (32,7; 64,7)
Д-димер, нг/мл	5971,4 (2161,0; 12066,0)
Протеин C, %	57,8±24,3
Протеин S, %	61,7±31
Фактор фон Виллебранда, %	521,5±246,6
Альбумин, г/л	27,3±5,3
Билирубин, мкмоль/л	18,8 (7,7; 34,6)
Креатинин, мкмоль/л	220,1 (117,9; 356,8)
IgA, г/л	2,6±1,4
IgG, г/л	7,4 (6,3; 12,3)
IgM, г/л	0,7 (0,4; 1,4)
C3, г/л	0,9±0,3
C4, г/л	0,21 (0,14; 0,29)
вкДНК, нг/мл	3041 (876; 7815,0)
Осложнения	
28-дневная летальность	69,8%
Тромботические осложнения	26,4%
ОПП 2–3-й ст. по KDIGO	75,5%
ЗПТ	72%

Примечания: ВкДНК — внеклеточная ДНК; ЗПТ — заместительная почечная терапия; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО — конечный диастолический объём; ОПП — острое повреждение почек; СДЛА —sistолическое давление в лёгочной артерии; IgA — иммуноглобулин класса A; IgG — иммуноглобулин класса G; IgM — иммуноглобулин класса M; C3 — complement components C3; C4 — complement components C4; KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes, APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; n — число пациентов; PCT — проакальцитонин; SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessment Notes: ВкДНК — extracellular DNA; ЗПТ — renal replacement therapy; ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction; КДО — end-diastolic volume; ОПП — acute kidney injury; СДЛА — pulmonary artery systolic pressure; IgA — immunoglobulin class A; IgG — immunoglobulin class G; IgM — immunoglobulin class M; C3 — Complement components C3; C4 — Complement components C4; KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes, APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; n — number of patients; PCT — procalcitonin; SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessment

Таблица 2

**Предикторы 28-дневной летальности у больных с септическим шоком, выявленные при однофакторной модели регрессии Кокса**

Table 2

Predictors of 28-day mortality in patients with septic shock identified in a univariate Cox regression model

Показатель	Отношение рисков (черновой)	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,02	[1,00, 1,04]	0,04
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	1,05	[0,99, 1,11]	0,09
APACHE II, балл	1,08	[1,02, 1,14]	<b>0,007</b>
Норадреналин	1,9	[1,05, 3,37]	0,034
Индекс оксигенации	0,99	[0,98, 0,99]	0,006
Лактат	1,11	[1,01, 1,27]	0,035
Антитромбин III	0,97	[0,95, 0,98]	<b>0,001</b>
Протеин C	0,98	[0,97, 1,00]	0,061
Креатинин	1,01	[1,00, 1,02]	0,025
C3	0,3	[0,12, 0,91]	0,032
вкДНК	1,03	[1,01, 1,05]	<b>&lt;0,0001</b>

Примечания: ВкДНК – внеклеточная ДНК; ДИ – доверительный интервал, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; C3 – Complement components C3; p – уровень статистической значимости

Notes: ВкДНК – extracellular DNA; ДИ – confidence interval, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; C3 – Complement components C3; p – level of statistical significance

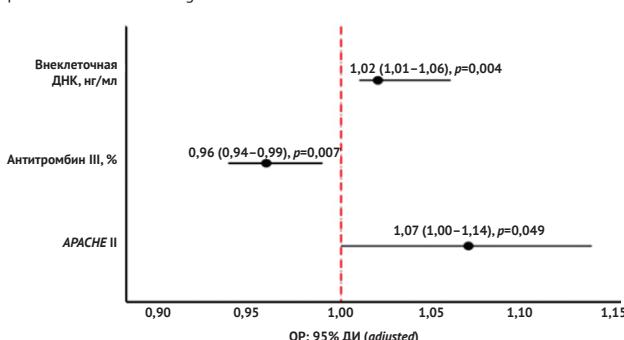


Рис. 1. Независимые предикторы 28-дневной летальности у больных с септическим шоком, выявленные при многофакторной модели регрессии Кокса  
Fig. 1. Independent predictors of 28-day mortality in patients with septic shock identified in a multivariate Cox regression model

ми 28-дневной летальности оказались: более высокие значения баллов по шкале APACHE II (ОР 1,07, 95% ДИ [1,00, 1,14]) и концентрации вкДНК (ОР 1,02, 95% ДИ [1,01, 1,06]), а также низкие значения уровня анти-тромбина III – АТ-III (ОР 0,96, 95% ДИ [0,94; 0,99]).

В последующем мы решили оценить значения вкДНК в группах пациентов с септическим шоком, выживших и скончавшихся в стационаре. Оказалось, что при сравнении медиан концентраций вкДНК в группах больных с септическим шоком, скончавшихся в стационаре и выживших, были выявлены статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) (рис. 2).

Как видно из рис. 2, медиана концентрации вкДНК у умерших в течение госпитализации была больше и статистически значимо различалась при сравнении с таковой у выживших (5225 (1408; 11800) против 1719 (694; 3459) нг/мл,  $p=0,031$ ). Анализ площади под характеристической кривой позволил оценить ассоциацию концентрации вкДНК с 28-дневной летальностью и определил её как статистически значимую связь (AUC

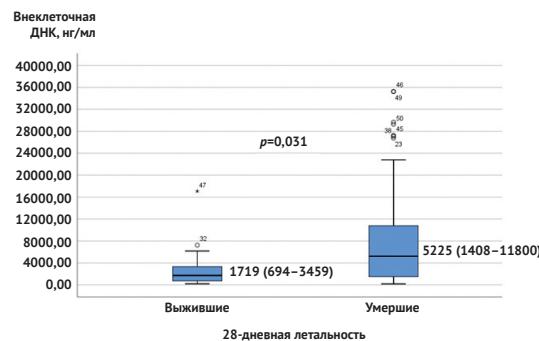


Рис. 2. Сравнительный анализ концентраций внеклеточной ДНК у умерших и выживших больных с септическим шоком  
Fig. 2. Comparative analysis of extracellular DNA concentrations in deceased and surviving patients with septic shock

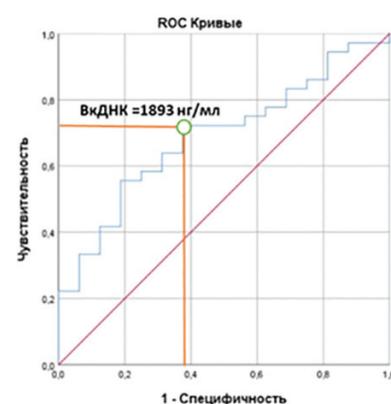


Рис. 3. Площадь под характеристической кривой с отрезной точкой концентрации вкДНК (внеклеточная ДНК) в отношении 28-дневной летальности у больных отделения реанимации и интенсивной терапии с септическим шоком  
Fig. 3. Area under the characteristic curve with the cutoff point of exDNA (extracellular DNA) concentration in relation to 28-day mortality in intensive care unit patients with septic shock

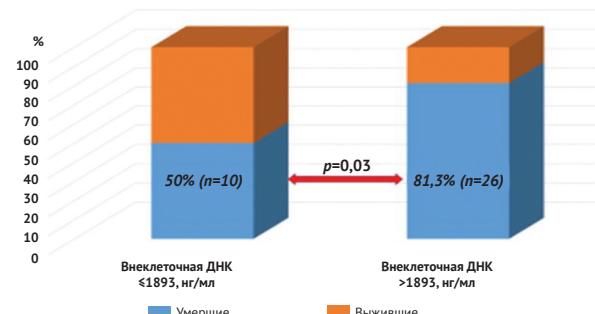


Рис. 4. Частота 28-дневного летального исхода у больных с септическим шоком в зависимости от уровня внеклеточной ДНК (не более 1893 или более 1893 нг/мл)  
Fig. 4. Incidence of 28-day mortality in patients with septic shock depending on the level of extracellular DNA ((no more than 1893 or more than 1893 ng/ml)

0,69, 95% ДИ ([0,54, 0,84]),  $p=0,031$ ) и на этом основании сделал возможным выявить отрезную точку концентрации вкДНК более 1893 нг/мл (рис. 3).

При значениях вкДНК более 1893 нг/мл ОШ вероятности смертельного исхода в стационаре соответствовало 4,3 (95% ДИ [1,3, 15,1],  $p=0,03$ ) с чувствительностью и специфичностью 72,2% и 62,5% соответственно. ПЦПР и ПЦОР для данной отрезной точки составили 81,3% и 50,0% соответственно (рис. 4).

Таблица 3

**Сравнение наступления 28-дневного летального исхода у больных с септическим шоком в зависимости от уровня внеклеточной ДНК (не более 1893 или более 1893 нг/мл)**

Table 3

Comparison of 28-day mortality in patients with septic shock depending on the level of extracellular DNA (no more than 1893 or more than 1893 ng/ml)

Срок наблюдения, дни	28-дневная летальность, %	
	вкДНК не более 1893 нг/мл	вкДНК более 1893 нг/мл
4	89,7	71,9
8	67,9	41,9
12	49,4	24,4
16	43,2	24,4
20	43,2	16,3
24	43,2	16,3
28	43,2	12,2
Медиана (95% ДИ)	11,0±1,0 [8,5; 13,6]	7,0±1,0 [5,0; 9,0]

Примечания: ДИ – доверительный интервал; вкДНК – внеклеточная ДНК

Notes: ДИ – confidence interval; вкДНК – extracellular DNA

Затем, опираясь на отрезную точку вкДНК, мы разделили общую выборку больных с септическим шоком на две группы: больные с концентрацией вкДНК не более 1893 нг/мл и более 1893 нг/мл и оценили среди них сроки наступления 28-дневной летальности посредством построения кривых Каплана–Майера и составления таблицы дожития (табл. 3, рис. 5).

Как видно из представленных иллюстраций, медиана срока наступления госпитального летального исхода у больных с концентрацией вкДНК более 1893 нг/мл составила 7 дней, а в группе пациентов с концентрацией вкДНК менее 1893 нг/мл была лишь 11 дней и статистически значимые параметры различались (*Log-Rank* критерий Мантелля–Кокса,  $p=0,028$ ). К 28-му дню наблюдения среди больных с вкДНК более 1893 нг/мл оставалось лишь 12,2% пациентов, тогда как в группе с вкДНК менее 1893 нг/мл – 43,2%. Различия в медианах сроков наступления смерти в группе вкДНК более 1893 нг/мл (7 дней) и в группе вкДНК не более 1893 нг/мл (11 дней) оказались статистически значимы (*Log-Rank* критерий Мантелля–Кокса,  $p=0,028$ ).

Таким образом, развитие смертельного исхода в зависимости от концентрации вкДНК (не более 1893 или более 1893 нг/мл), оценённое с помощью *Log-Rank* критерия Мантелля–Кокса, было статистически значимым ( $p=0,028$ ). У пациентов с вкДНК более 1893 нг/мл смертельный исход наступал быстрее.

В итоге установили пороговый уровень вкДНК, связанный со смертельным исходом и, вероятно, требующий поиска модифицированных мер интенсивной терапии.

Принимая во внимание, что вкДНК является независимым предиктором 28-дневной летальности и её не возможно быстро определить у больных с септическим шоком, нами осуществлялся сравнительный анализ доступных (в режиме "point of care") клинических и лабораторно-инструментальных показателей при вкДНК ниже или выше 1893 нг/мл, а также анализ в модели бинарной логистической регрессии (однофакторный и многофакторный), позволивший выявить среди них независимые предикторы концентрации вкДНК более 1893 нг/мл (табл. 4 и 5).

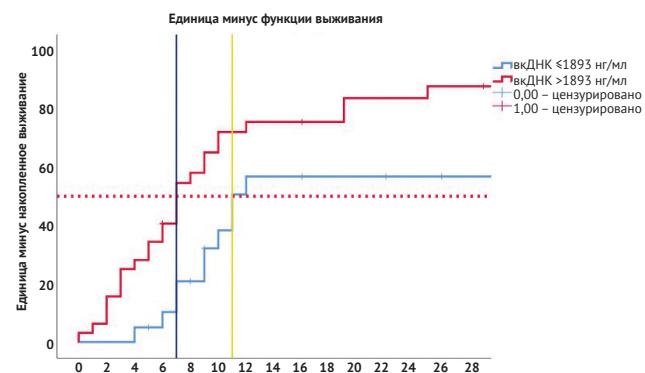


Рис. 5. Кривые Каплана–Майера, характеризующие изменения в наступлении 28-дневной летальности в зависимости от уровня внеклеточной ДНК (вкДНК) (не более 1893 или более 1893 нг/мл)

Fig. 5. Kaplan-Meier curves characterizing changes in 28-day mortality depending on the level of extracellular DNA (no more than 1893 or more than 1893 ng/ml)

Таблица 4

**Сравнительная характеристика групп больных с септическим шоком и концентрациями внеклеточной ДНК (не более 1893 или более 1893 нг/мл)**

Table 4

Comparative characteristics of groups of patients with septic shock and extracellular DNA concentrations (no more than 1893 or more than 1893 ng/ml)

Показатель	вкДНК не более 1893 нг/мл (n=20)	вкДНК более 1893 нг/мл (n=32)	<i>p</i>
Возраст, лет	45±18,7	60±15,6	0,03
SOFA, баллы	9,0 (7; 10)	11 (5; 14)	0,007
APACHE II, баллы	24 (17; 26)	23 (19; 27)	0,024
Лактат, ммоль/л	1,6 (1,3; 2,3)	3,6 (1,9; 5,0)	0,004
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	223 (172; 257)	80 (47; 189)	0,03
Интерлейкин-6, пг/мл	373,0±153,8	421,7±265,0	0,03
PCT, нг/мл	16,3 (4,9; 58,9)	39,5 (4,4; 74,9)	0,015
Протеин C, %	69,0 (57; 72)	34 (27; 60)	0,03
Билирубин, мкмоль/л	9,7 (5,9; 21,4)	28,7 (12,6; 66,7)	0,006
Креатинин, мкмоль/л	137 (105; 204)	247 (202; 473)	0,004
Длительность госпитализации, дни	11(8; 35)	7 (6; 18)	0,016
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	10 (6; 15)	7 (5; 16)	0,09
28-дневная летальность, %	50	81,3	0,03

Примечания: вкДНК – внеклеточная ДНК; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation;

PCT – проакальцитонин; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment  
Notes: вкДНК – extracellular DNA; ОРИТ – intensive care unit; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PCT – procalcitonin; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Как видно из табл. 4, больные с вкДНК более 1893 нг/мл оказались старше, имели более высокий балл по шкалам SOFA и APACHE II, более выраженные лабораторные маркёры системного воспаления, и среди них чаще регистрировали смертельный исход.

Как видно из табл. 5, независимыми предикторами концентрации вкДНК более 1893 нг/мл у больных с септическим шоком оказались лишь уровень лактата смешанной венозной крови (ОШ 2,0; 95% ДИ [1,02, 3,92],  $p=0,044$ ) и сумма баллов по шкале SOFA (ОШ 1,23; 95% ДИ [1,02, 1,47],  $p=0,029$ ). Кроме того, для повышения предсказательной способности в отношении верификации у больного с септическим шоком концентрации

Таблица 5

**Предикторы уровня внеклеточного ДНК, ассоциированного с госпитальной летальностью (более 1893 нг/мл) у больных с септическим шоком**

Table 5

**Predictors of extracellular DNA levels associated with in-hospital mortality (more than 1893 ng/ml) in patients with septic shock**

Параметр	Однофакторный анализ ( <i>unadjusted</i> )			Многофакторный анализ ( <i>adjusted</i> )		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Возраст, лет	1,04	[1,01, 1,07]	0,039			
SOFA, баллы	1,24	[1,05, 1,48]	0,012	1,23	1,02–1,47	0,029
APACHE II, баллы	1,11	[1,01, 1,23]	0,031			
Лактат, ммоль/л	1,61	[1,05, 2,47]	0,029	2,0	1,02–3,92	0,044
Интерлейкин-6, пг/мл	1,002	[1,00, 1,01]	0,09			
Протеин C, %	0,97	[0,94, 1,00]	0,055			
Креатинин, мкмоль/л	1,01	[1,00, 1,01]	0,026			

Примечания: вкДНК – внеклеточная ДНК; ДИ – доверительный интервал; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОШ – отношение шансов; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PCT – прокальцитонин; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Notes: вкДНК – extracellular DNA; ДИ – confidence interval; ОРИТ – intensive care unit; ОШ – odds ratio; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PCT – procalcitonin; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

вкДНК более 1893 нг/мл, шкалы SOFA и уровня лактата в отношении верификации у больного с септическим шоком концентрации вкДНК более 1893 нг/мл, мы решили объединить эти два независимых предиктора концентрации вкДНК более 1893 нг/мл путём добавления к шкале SOFA концентрации лактата. Количество баллов за вновь добавленный параметр к шкале SOFA рассчитывался путём деления ОШ для лактата на ОШ шкалы SOFA. Таким образом, каждый 1 ммоль повышения концентрации лактата в крови больного с септическим шоком соответствовал 2 баллам по шкале SOFA (2,0/1,2=1,7). Итоговые AUC для концентрации лактата, шкалы SOFA, сгенерированной шкалы SOFA + лактат, а также сравнение их между собой методом Делонга представлены в табл. 6 и на рис. 6.

Как видно из проведённого анализа, все три показателя (SOFA, лактат, SOFA + лактат) имели статистическую значимость в предсказании у больных с септическим шоком концентрации вкДНК (более 1893 нг/мл), ассоциированной с госпитальной смертностью, и обладали, в целом, одинаковыми AUC.

Для каждого независимого предиктора была определена отрезная точка, с чувствительностью, специфичностью, ПЦПР и ПЦОР. Итоговые характеристики отрезных значений шкалы SOFA, уровня лактата и обновлённой шкалы, сочетающей SOFA + лактат, для определения пациентов с септическим шоком, имеющих концентрацию вкДНК более 1893 нг/мл, представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Сравнительные характеристики отрезных значений шкалы SOFA, уровня лактата и дополненной шкалы SOFA для выявления у больных с септическим шоком концентрации внеклеточной ДНК (более 1893 нг/мл), ассоциированной с госпитальной летальностью**

Table 7

**Comparative characteristics of the cutoff values of the SOFA scale, lactate level, and the supplemented SOFA scale for identifying the concentration of extracellular DNA (more than 1893 ng/ml) associated with in-hospital mortality in patients with septic shock**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
Оценка по SOFA более 9 баллов	5,1	[1,5, 17,3]	0,01	69	70	78,6	58,3
Лактат более 1,9 ммоль/л	5,3	[1,5, 18,5]	0,014	81	55	74,3	64,7
Оценка по SOFA+лактат более 15 баллов	10,8	[2,6, 45,1]	<0,0001	66	85	87,5	60,7

Примечания: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Notes: ДИ – confidence interval; ОШ – odds ratio; ПЦОР – negative predictive value; ПЦПР – positive predictive value; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Таблица 6

**AUC концентрации лактата, шкалы SOFA и модифицированной версии (SOFA+лактат) для определения у больных с септическим шоком концентрации внеклеточной ДНК (более 1893 нг/мл), ассоциированной с госпитальной летальностью**

Table 6

**AUC of lactate concentration, SOFA scale, and modified version (SOFA + lactate) for determining the concentration of extracellular DNA (more than 1893 ng/ml) associated with in-hospital mortality in patients with septic shock**

Показатель	AUC	95% ДИ	p	Тест Делонга
SOFA, баллы	0,72	[0,59, 0,86]	0,007	
Лактат, ммоль/л	0,75	[0,61, 0,89]	0,003	p=0,81
SOFA+лактат	0,77	[0,64, 0,89]	0,001	p=0,33

Примечания: ДИ – доверительный интервал; AUC – Area under the curve – площадь под кривой; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Notes: ДИ – confidence interval; AUC – area under the curve; SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Как видно из табл. 7, вновь сгенерированная шкала, сочетающая SOFA + лактат, обладала более высоким ОШ 10,8 (95% ДИ [2,6, 45,1]), p<0,0001 при сумме баллов более 15, а также имела преимущество в специфичности (85%) и ПЦПР (87,5%) при выявлении у больных с септическим шоком концентрации вкДНК более 1893 нг/мл по сравнению с отрезными точками SOFA и лактата, взятыми отдельно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженная впервые в 2000 году в крови пациентов с сепсисом, вкДНК на данный момент рассмат-

730

ривается как его реальный диагностический критерий [41].

Исследование A. Charoensappakit *et al.* показало, что концентрация вкДНК для выявления сепсиса у реанимационных пациентов обладала чувствительностью 81% (95% ДИ, [75%, 86%]) и специфичностью 72% (95% ДИ [65%, 78%]) [11].

В настоящее исследование включены только пациенты с септическим шоком, фокусировка на этой категории пациентов не была найдена нами среди доступных публикаций. Средний уровень вкДНК в нашей работе довольно высок — 3041 нг/мл — и соотносится с данными исследования C. Duplessis *et al.* (3600 нг/мл), включавшем наиболее близкую группу больных — с тяжёлым сепсисом [30]. В других работах демонстрируется большой диапазон средних значений от 624 (478,7; 857,9) до 2240 (1040; 4760) нг/мл [29, 42].

В данной работе продемонстрировано, что вкДНК является независимым предиктором летальности при септическом шоке. Показанная нами отрезная точка, связанная с увеличением ОШ случая смертельного исхода, увеличением его рисков и снижением медианы срока его наступления, равная 1893 нг/мл, аналогична результатам ряда исследований, где также были определены "cut off" концентрации вкДНК, ассоциированные с увеличением летальности, и эти значения характеризуются относительно небольшой дисперсией от 1000 до 2300 нг/мл, что позволяет рассматривать этот диапазон как ориентир для определения показаний к экстракорпоральной элиминации ДНК-содержащих структур. Также в нашем исследовании данная отрезная точка связана с увеличением ранней летальности (7 против 11 дней), что позволяет предполагать выгоды именно раннего удаления вкДНК при проведении процедур очищения крови. Тем более что в работах, описывающих траекторию её уровня при сепсисе, максимальные значения приходятся на первые несколько суток от клинического дебюта септического шока [23, 24, 29, 43–45].

В работе Haem Rahimi M. *et al.* показана динамика ДНК-содержащих структур в крови у септических пациентов — их уровень постепенно снижается, достигая минимальных значений в среднем к 7–8-м суткам лечения, однако этот уровень в несколько раз выше, чем у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с неинфекционной патологией, что может быть связано с уменьшением интенсивности образования и нормализацией его естественного клиренса. Однако на 6–8-е сутки течения сепсиса вновь появляются статистически значимые ассоциации между высокими значениями ДНК-содержащих структур и 28-дневной летальностью, а также с более низким уровнем *tHLA-DR* (*monocyte expression of human leukocyte antigen*), что может свидетельствовать о возможном иммуносупрессивном влиянии их длительного повышения. Это также подтверждает предположение, что оптимальный период для старта экстракорпорального удаления ДНК-содержащих структур приходится на первые несколько суток септического шока [23, 24].

Короткий период полураспада вкДНК (15–20 мин) позволяет рассматривать её как маркёр, отражающий состояние пациента в реальном времени. Наряду с этим исходно сложная кинетика ДНК-содержащих структур остаётся всё более неопределенной при сепсисе. Стойкое длительное повышение уровня этой

относительно «короткоживущей» группы молекул в кровотоке свидетельствует о высокой интенсивности их образования, носящей неконтролируемый характер, и о нарушении естественного клиренса, что образует порочный круг поддержания большой концентрации ДНК-содержащих структур в кровотоке [23, 46, 47].

ВкДНК при сепсисе является интегральным показателем, одновременно характеризующим интенсивность клеточного повреждения, системного воспаления, активации свёртывающей системы крови и нарушений функции эндотелия, ключевых процессов, определяющих тяжесть полиорганной недостаточности [23].

Этим, вероятнее всего, и объясняется её хорошая прогностическая способность при сепсисе, в ряде исследований показано её превосходство над оценочными шкалами MODS, APACHE II и другими маркёрами, например, ИЛ-6 [45], в других работах показано дополнительное диагностическое преимущество в выявлении сепсиса при объединении вкДНК с шкалой *qSOFA* [43] или при объединении в единой диагностической модели, включающей *PCT* и *APACHE II* [30].

В нашем исследовании, в многофакторной модели регрессии Кокса, уровень вкДНК сохранил свою независимую прогностическую статистическую значимость как предиктор госпитальной летальности, даже несмотря на включение в модель других предикторов, неоднократно подтвердивших своё прогностическое значение в ранее проведённых работах [48].

Помимо вкДНК также было выявлено два независимых предиктора смертельного исхода. Это количество баллов по шкале *APACHE II* и уровень активности антитромбина III. Шкала *APACHE II* традиционно используется для оценки исходной степени тяжести всех категорий больных при поступлении в отделение интенсивной терапии с 1985 года, но и при сепсисе она показала хорошую способность в прогнозировании госпитальной летальности [49].

Содержание в крови антитромбина также используется для прогнозирования летальности и развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови у пациентов с сепсисом, как изолированно, так и в сочетании с другими лабораторными и клиническими показателями и шкалами [50–52].

Доступные лабораторные методы измерения концентрации вкДНК (полимеразная цепная реакция, спектрофотометрический и флуориметрический метод) в силу своих особенностей (преданалитический этап выделения, срок выполнения анализа) не позволяют определять её в экспресс-режиме. Поэтому одной из целей нашего исследования был поиск предикторов летального уровня вкДНК у больных с септическим шоком, позволяющих быстро определить группу пациентов, элиминация ДНК-содержащих структур у которых потенциально принесёт наибольшую клиническую пользу. Тем более, что на данный момент существуют как неспецифические, так и селективные методы их удаления [53, 54].

Такими предикторами оказались широкодоступные и простые в определении показатели — количество баллов по шкале *SOFA* и концентрация лактата смешанной венозной крови. Кроме того, нами была предпринята попытка объединения этих двух показателей в один, для увеличения предсказательной способности летального уровня вкДНК. При прямом сравнении методом Делонга независимых предикто-

ров между собой (сумма баллов по шкале *SOFA*, лактат, *SOFA* + лактат) статистически значимых различий выявлено не было, что позволяет нам использовать для определения летального уровня в<sub>кДНК</sub> любой из этих показателей, однако вновь сгенерированная шкала *SOFA* + лактат нам представляется более эффективной, так как имела более высокое ОШ.

В доступных источниках мы не нашли других исследований, показывающих предикторы клинически значимого повышения уровня в<sub>кДНК</sub>, однако корреляция концентраций лактата и в<sub>кДНК</sub> продемонстрирована в работе С.Т. Kung *et al.* ( $\gamma=0,36$ ,  $p=0,003$ ) [29].

В то же время связь уровня ДНК-содержащих структур с выраженностью полиорганной дисфункции, определенной по шкале *SOFA*, показана во многих крупных исследованиях [42, 55, 56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование впервые демонстрирует прогностическую роль в<sub>кДНК</sub>, определённой при помощи отечественной диагностической методики «НуклеоТест» у пациентов с септическим шоком. К преимуществам этой работы стоит отнести определение широкого спектра лабораторных показателей, характеризующих и системное воспаление, и гемостаз, и эндотелиальную дисфункцию, а также фокус на наиболее тяжёлой когорте септических больных — с септическим шоком. Ограничения представленной работы — относительно небольшой размер выборки пациентов, одноцентровое исследование, однократное измерение уровня в<sub>кДНК</sub> (отсутствуют данные о его динамическом изменении).

Наиболее важным из установленных фактов, как с клинической, так и с научной точек зрения, оказалась обнаруженная ассоциация уровня в<sub>кДНК</sub> с 28-дневной летальностью, что позволяет обоснованно рассматривать ее как потенциальную мишень для экстракорпоральной элиминации. Выявленная пороговая концентрация в<sub>кДНК</sub>, связанная со значительным повышением вероятности наступления смертельного

исхода, может быть рассмотрена как возможный лабораторный ориентир при определении показаний для такой терапии.

Установленные в нашем исследовании предикторы значимого повышения концентрации внеклеточной ДНК в кровотоке могут служить инструментом для её косвенной оценки в режиме *“point of care”*, или при невозможности определения её уровня. Однако вопрос замены мониторинга концентрации внеклеточной ДНК на её косвенный контроль остаётся до конца неопределённым и нуждается в валидировании.

## ВЫВОДЫ

1. Внеклеточная ДНК является независимым предиктором летальности у пациентов с септическим шоком, для неё была определена статистически значимая связь с 28-дневной летальностью ( $AUC 0,69$ , 95% ДИ [0,54, 0,84],  $p=0,031$ )

2. Определена отрезная точка концентрации внеклеточной ДНК более 1893 нг/мл, при которой отношение шансов вероятности смертельного исхода в стационаре соответствовало 4,3 (95% ДИ [1,3, 15,1],  $p=0,03$ ).

3. Зависимость риска развития смертельного исхода от концентрации внеклеточной ДНК (не более 1893 или более 1893 нг/мл), оценённая с помощью *Log-rank* критерия Мантуля–Кокса, была статистически значима ( $p=0,028$ ). Медиана срока наступления смерти в группе внеклеточной ДНК более 1893 нг/мл составила 7 дней, а при уровне внеклеточной ДНК не более 1893 нг/мл — 11 дней.

4. Пороговая концентрация внеклеточной ДНК, рассматриваемая как возможный лабораторный ориентир для инициации экстракорпоральной терапии — 1893 нг/мл.

5. Независимыми предикторами концентрации внеклеточной ДНК более 1893 нг/мл у больных с септическим шоком определены уровень лактата смешанной венозной крови (ОШ 2,0; 95% ДИ [1,02, 3,92],  $p=0,044$ ) и сумма баллов по шкале *SOFA* (ОШ 1,23; 95% ДИ [1,02, 1,47],  $p=0,029$ ).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1):196. PMID: 31151462 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
2. Czajka S, Zielińska K, Marczenko K, Posmyk B, Szczepańska AJ, Krzych ŁJ. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):296. PMID: 33267777 <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01203-7>
3. Oh Y, Roh J, Lee J, Chung HS, Lee K, Lee MK. Sequential Organ Failure Assessment score as a predictor of mortality in ventilated patients with multidrug-resistant bacteremia. *Acute Crit Care*. 2020;35(3):169–178. PMID: 32907310 <https://doi.org/10.4266/acc.2020.00143>
4. Payen D, Dupuis C, Deckert V, Pais de Barros JP, Rérole AL, Lukaszewicz AC, et al. Endotoxin Mass Concentration in Plasma Is Associated with Mortality in a Multicentric Cohort of Peritonitis-Induced Shock. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:749405. PMID: 34778311 [https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749405 eCollection 2021](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749405).
5. Kellum JA, Ronco C. The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care*. 2023;27(1):400. PMID: 37858258 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04690-5>
6. Xie Y, Zhuang D, Chen H, Zou S, Chen W, Chen Y. 28-day sepsis mortality prediction model from combined serial interleukin-6, lactate, and procalcitonin measurements: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(1):77–85. PMID: 36383295 <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04517-1>
7. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):968. PMID: 31718563 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>
8. Li XY, Liu M, Fu YJ, Jiang YJ, Zhang ZN. Alterations in levels of cytokine following treatment to predict outcome of sepsis: A meta-analysis. *Cytokine*. 2023;161:156056. PMID: 36240721 <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156056>
9. Bottari G, Ranieri VM, Ince C, Pesenti A, Aucella F, Scandroglio AM, et al. Use of extracorporeal blood purification therapies in sepsis: the current paradigm, available evidence, and future perspectives. *Crit Care*. 2024;28(1):432. PMID: 39722012 <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05220-7>
10. Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun*. 2018;10(5–6):414–421. PMID: 29909412 <https://doi.org/10.1159/000489829>
11. Charoensappakit A, Sae-Khow K, Rattanaliam P, Vutthikraivit N, Pecheenbuvan M, Udomkarnjananun S, et al. Cell-free DNA as diagnostic and prognostic biomarkers for adult sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):19624. PMID: 37949942 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46663-2>
12. Nofri CP, Wang P, Aziz M. Chromatin-Associated Molecular Patterns (CAMPs) in sepsis. *Cell Death Dis*. 2022;13(8):700. PMID: 35961978 <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05155-3>
13. Sorbini M, Carradori T, Togliatto GM, Vaisitti T, Deaglio S. Technical Advances in Circulating Cell-Free DNA Detection and Analysis for Personalized Medicine in Patients' Care. *Biomolecules*. 2024;14(4):498. PMID: 38672514 <https://doi.org/10.3390/biom14040498>
14. Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д., Ершова Е.С., Костюк С.В., Вейко Н.Н. и др. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019;15(3):31–47.
15. Baz AA, Hao H, Lan S, Li Z, Liu S, Chen S, et al. Neutrophil extracellular traps in bacterial infections and evasion strategies. *Front Immunol*.

- 2024;15:1357967. PMID: 38433838 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1357967> eCollection 2024.
16. Henry BM, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, Benoit J, Rose J, Favaloro EJ, et al. Cell-Free DNA, Neutrophil extracellular traps (NETs), and Endothelial Injury in Coronavirus Disease 2019– (COVID-19–) Associated Acute Kidney Injury. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:9339411. PMID: 35497096 <https://doi.org/10.1155/2022/9339411> eCollection 2022.
  17. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:2536. PMID: 31736963 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536> eCollection 2019.
  18. Englert H, Rangaswamy C, Deppermann C, Sperhake JP, Krisp C, Schreier D, et al. Defective NET clearance contributes to sustained FXII activation in COVID-19-associated pulmonary thrombo-inflammation. *EBioMedicine.* 2021;67:103382. PMID: 34000623 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103382>
  19. Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front Immunol.* 2016;7:236. PMID: 27446071 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00236> eCollection 2016.
  20. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010;464(7285):104–107. PMID: 20203610 <https://doi.org/10.1038/nature08780>
  21. Krieg A.M. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):471–484. PMID: 16763660 <https://doi.org/10.1038/nrd2059>
  22. Ковзель В.А., Давыдова Л.А., Лапина Т.А., Семушкина А.А., Гутников А.И. Генетический, метаболомный, протеомный полиморфизм и клинические фенотипы сепсиса. *Общая реаниматология.* 2024;20(6):56–53.
  23. Santocki M, Kolaczkowska E. On Neutrophil Extracellular Trap (NET) Removal: What We Know Thus Far and Why So Little. *Cells.* 2020;9(9):2079. PMID: 32932841 <https://doi.org/10.3390/cells9092079>
  24. Haem Rahimi M, Bidar F, Lukaszewicz AC, Garnier L, Payen-Gay L, Venet F, et al. Association of pronounced elevation of NET formation and nucleosome biomarkers with mortality in patients with septic shock. *Ann Intensive Care.* 2023;13(1):102. PMID: 37847336 <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01204-y>
  25. Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, et al. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun.* 2016;67:19–28. PMID: 26347075 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.018>
  26. Weng W, Hu Z, Pan Y. Macrophage Extracellular Traps: Current Opinions and the State of Research regarding Various Diseases. *J Immunol Res.* 2022;2022:7050807. PMID: 35036449 <https://doi.org/10.1155/2022/7050807> eCollection 2022.
  27. Xu F, Tan X, Wang J, Lu S, Ding H, Xue M, et al. Cell-free DNA predicts all-cause mortality of sepsis-induced acute kidney injury. *Ren Fail.* 2024;46(1):2273422. PMID: 38419570 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2273422>
  28. Meço BC, Cuhruk FH, Tulunay M, Oral M, Ünal MN. Can plasma-free DNA concentration be a diagnostic tool in critically ill septic patients? *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2013;43(1):150–155. <https://doi.org/10.3906/sag-1203-68>
  29. Kung CT, Hsiao SY, Tsai TC, Su CM, Chang WN, Huang CR, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels as predictors of outcome in severe sepsis patients in the emergency room. *J Transl Med.* 2012;10:130. PMID: 22720733 <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-130>
  30. Duplessis C, Gregory M, Frey K, Bell M, Truong L, Schully K, et al. Evaluating the discriminating capacity of cell death (apoptotic) biomarkers in sepsis. *J Intensive Care.* 2018;6:72. PMID: 30459950 <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0341-5> eCollection 2018.
  31. Avriiel A, Pariente Wiessman M, Almog Y, Perl Y, Novack V, Galante O, et al. Admission Cell Free DNA Levels Predict 28-Day Mortality in Patients with Severe Sepsis in Intensive Care. *PLoS One.* 2014;9(6):e100514. PMID: 24955978 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100514> eCollection 2014.
  32. Xia DL, Zhang H, Luo QL, Zhang AF, Zhu LX. Cell-free DNA increase over first 48 hours in emergency intensive care unit predicts fatal outcome in patients with shock. *J Int Med Res.* 2016;44(5):1002–1012. PMID: 27388470 <https://doi.org/10.1177/0300060516650785>
  33. Maruchi Y, Tsuda M, Mori H, Takenaka N, Gocho T, Huq MA, et al. Plasma myeloperoxidase-conjugated DNA level predicts outcomes and organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care.* 2018;22(1):176. PMID: 30005596 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2109-7>
  34. Lefrancois E, Mallavia B, Zhuo H, Calfee CS, Looney MR. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *ICI Insight.* 2018;3(3):98178. PMID: 29415887 <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98178> eCollection 2018 Feb 8.
  35. Biron BM, Chung CS, O'Brien XM, Chen Y, Reichner JS, Ayala A. Cl-Amidine Prevents Histone 3 Citrullination and Neutrophil Extracellular Trap Formation, and Improves Survival in a Murine Sepsis Model. *J Innate Immun.* 2017;9(1):22–32. PMID: 27622642 <https://doi.org/10.1159/000448808>
  36. Dawulieti J, Sun M, Zhao Y, Shao D, Yan H, Lao YH, et al. Treatment of severe sepsis with nanoparticulate cell-free DNA scavengers. *Sci Adv.* 2020 May 29;6(22):eaay7148. PMID: 32523983 <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay7148> eCollection 2020 May.
  37. Gochi T, Mori H, Islam MM, Maruchi Y, Takenaka N, Tomino A, et al. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components with an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study. *Shock.* 2020;54(1):44–49. PMID: 31764624 <https://doi.org/10.1097/SHK.00000000000001476>
  38. Krenzien F, Katou S, Papa A, Sinn B, Benzing C, Feldbrügge L, et al. Increased Cell-Free DNA Plasma Concentration Following Liver Transplantation Is Linked to Portal Hepatitis and Inferior Survival. *J Clin Med.* 2020;9(5):1543. PMID: 32443763 <https://doi.org/10.3390/jcm9051543>
  39. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063–e1143. PMID: 34605781 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
  40. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Щеголев А.В., Бабаев М.А., Белоцерковский Б.З. и др. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2023;(4):7–42.
  41. Martins GA, Kawamura MT, Carvalho Mda G. Detection of DNA in the Plasma of Septic Patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;906:134–140. PMID: 10818609 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06603.x>
  42. Zhang D, Guo J, Shi C, Wang Y, Zhang Y, Zhang X, et al. MPO-DNA Complexes and cf-DNA in Patients with Sepsis and Their Clinical Value. *Biomedicines.* 2024;12(10):2190. PMID: 39457503 <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102190>
  43. Rannikko J, Seiskari T, Huttunen R, Tarkiainen I, Jylhävää J, Hurme M, et al. Plasma cell-free DNA and QSOFA score predict 7-day mortality in 481 emergency department bacteraemia patients. *J Intern Med.* 2018;284(4):418–426. PMID: 29687943 <https://doi.org/10.1111/joim.12766>
  44. Huttunen R, Kuparinen T, Jylhävää J, Aittoniemi J, Vuento R, Huhtala H, et al. Fatal Outcome in Bacteremia is Characterized by High Plasma Cell Free DNA Concentration and Apoptotic DNA Fragmentation: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2011;6(7):e21700. PMID: 21747948 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021700>
  45. Dwivedi DJ, Tolt LJ, Swystun LL, Pogue J, Liaw KL, Weitz JI, et al.; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2012;16(4):R151. PMID: 22889177 <https://doi.org/10.1186/cc11466>
  46. de Miranda FS, Barauna VG, Dos Santos L, Costa G, Vassallo PF, Campos LCG. Properties and Application of Cell-Free DNA as a Clinical Biomarker. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9110. PMID: 34502023 <https://doi.org/10.3390/ijms22179110>
  47. Mousavi S, Shokri Z, Bastani P, Ghojazadeh M, Riahifar S, Nateghian H. Factors affecting low fetal fraction in fetal screening with cell-free DNA in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):918. PMID: 36482322 <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05224-7>
  48. Yong L, Zhenzhou L. Deep learning-based prediction of in-hospital mortality for sepsis. *Sci Rep.* 2024;14(1):372. PMID: 38172160 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49890-9>
  49. Sadaka F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients with Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res.* 2017;9(11):907–910. PMID: 29038667 <https://doi.org/10.14740/jcmr3083w>
  50. Iba T, Maier CL, Tanigawa T, Levy JH. Risk stratification utilizing sequential organ failure assessment (SOFA) score, antithrombin activity, and demographic data in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation (DIC). *Sci Rep.* 2023;13(1):22502. PMID: 38110515 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49855-y>
  51. Iba T, Saitoh D, Gando S, Thachil J. The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135(5):897–901. PMID: 25784136 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.007>
  52. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, et al.; Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Group. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thromb Res.* 2019;181:17–23. PMID: 31325905 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.002>
  53. Асеева Е.А., Покровский Н.С., Соловьев С.К., Николаева Е.В., Никишина Н.Ю., Абдуллин Е.Т. и др. Первый клинический опыт применения селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2024;18(2):75–80.
  54. Абрамовский С.В., Иванова Г.Г., Булдаков М.Ю. Селективное удаление внеклеточной ДНК у больных с риском развития острого почечного повреждения. *Клиническое исследование*

ние. В кн.: XIX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2021): сборник тезисов. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье; 2021. с. 6–7. URL: [https://faronline.ru/api/static/cms-files/e5a6280e-4714-451d-abdf-d92104b13f11/%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%8B%D0%BA\\_%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%A4%D0%90%D0%A0%D0%A0\\_2021.pdf](https://faronline.ru/api/static/cms-files/e5a6280e-4714-451d-abdf-d92104b13f11/%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%8B%D0%BA_%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%A4%D0%90%D0%A0%D0%A0_2021.pdf) [Дата обращения 19 ноября 2025]

## REFERENCES

- Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):196. PMID: 31151462 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
- Czajka S, Ziębińska K, Marczenko K, Posmyk B, Szczepańska AJ, Krzych ŁJ. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):296. PMID: 33267777 <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01203-7>
- Oh Y, Roh J, Lee J, Chung HS, Lee K, Lee MK. Sequential Organ Failure Assessment score as a predictor of mortality in ventilated patients with multidrug-resistant bacteremia. *Acute Crit Care.* 2020;35(3):169–178. PMID: 32907310 <https://doi.org/10.4266/acc.2020.00143>
- Payen D, Dupuis C, Deckert V, Pais de Barros JP, Rérole AL, Lukaszewicz AC, et al. Endotoxin Mass Concentration in Plasma Is Associated with Mortality in a Multicentric Cohort of Peritonitis-Induced Shock. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:749405. PMID: 34778311 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749405> eCollection 2021.
- Kellum JA, Ronco C. The role of endotoxin in septic shock. *Crit Care.* 2023;27(1):400. PMID: 37858258 <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04690-5>
- Xie Y, Zhuang D, Chen H, Zou S, Chen W, Chen Y. 28-day sepsis mortality prediction model from combined serial interleukin-6, lactate, and procalcitonin measurements: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(1):77–85. PMID: 36383295 <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04517-1>
- Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):968. PMID: 31718563 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>
- Li XY, Liu M, Fu YJ, Jiang YJ, Zhang ZN. Alterations in levels of cytokine following treatment to predict outcome of sepsis: A meta-analysis. *Cytokine.* 2023;161:156056. PMID: 36240721 <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.156056>
- Bottari G, Ranieri VM, Ince C, Pesenti A, Aucella F, Scandroglio AM, et al. Use of extracorporeal blood purification therapies in sepsis: the current paradigm, available evidence, and future perspectives. *Crit Care.* 2024;28(1):432. PMID: 39722012 <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05220-7>
- Brinkmann V. Neutrophil Extracellular Traps in the Second Decade. *J Innate Immun.* 2018;10(5–6):414–421. PMID: 29909412 <https://doi.org/10.1159/000489829>
- Charoensappakit A, Sae-Khow K, Rattanalam P, Vutthikraivit N, Pecheenbuvan M, Udomkarnjananun S, et al. Cell-free DNA as diagnostic and prognostic biomarkers for adult sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):19624. PMID: 37949942 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46663-2>
- Nofi CP, Wang P, Aziz M. Chromatin-Associated Molecular Patterns (CAMPs) in sepsis. *Cell Death Dis.* 2022;13(8):700. PMID: 35961978 <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05155-3>
- Sorbini M, Carradori T, Togliatti GM, Vaisitti T, Deaglio S. Technical Advances in Circulating Cell-Free DNA Detection and Analysis for Personalized Medicine in Patients' Care. *Biomolecules.* 2024;14(4):498. PMID: 38672514 <https://doi.org/10.3390/biom14040498>
- Pisarev VM, Chumachenko AG, Filev AD, Ershova ES, Kostyuk SV, Veiko NN, et al. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *General Reanimation.* 2019;15(3):31–47. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-31-47>
- Baz AA, Hao H, Lan S, Li Z, Liu S, Chen S, et al. Neutrophil extracellular traps in bacterial infections and evasion strategies. *Front Immunol.* 2024;15:1357967. PMID: 38433838 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1357967> eCollection 2024.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Cheruiyot I, Benoit J, Rose J, Favalo RJ, et al. Cell-Free DNA, Neutrophil extracellular traps (NETs), and Endothelial Injury in Coronavirus Disease 2019—(COVID-19)—Associated Acute Kidney Injury. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:9339411. PMID: 35497096 <https://doi.org/10.1155/2022/9339411> eCollection 2022.
- Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. DAMPs and NETs in Sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:2536. PMID: 31736963 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02536> eCollection 2019.
- Englert H, Rangaswamy C, Deppermann C, Sperhake JP, Krisp C, Schreier D, et al. Defective NET clearance contributes to sustained FXII activation in COVID-19-associated pulmonary thrombo-inflammation. *EBioMedicine.* 2021;67:103382. PMID: 34000623 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103382>
- Kimball AS, Obi AT, Diaz JA, Henke PK. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front Immunol.* 2016;7:236. PMID: 27446071 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00236> eCollection 2016.
- Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010;464(7285):104–107. PMID: 20203610 <https://doi.org/10.1038/nature08780>
- Krieg A.M. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):471–484. PMID: 16763660 <https://doi.org/10.1038/nrd2059>
- Kovzel VA, Davydova LA, Lapina TA, Semushkina AA, Gutnikov AI. Genetic, Metabolic, and Proteomic Polymorphisms and Clinical Phenotypes of Sepsis. *General Reanimation.* 2024;20(6):36–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-6-2470>
- Santocki M, Kolaczkowska E. On Neutrophil Extracellular Trap (NET) Removal: What We Know Thus Far and Why So Little. *Cells.* 2020;9(9):2079. PMID: 32932841 <https://doi.org/10.3390/cells9092079>
- Haem Rahimi M, Bidar F, Lukaszewicz AC, Garnier L, Payen-Gay L, Venet F, et al. Association of pronounced elevation of NET formation and nucleosome biomarkers with mortality in patients with septic shock. *Ann Intensive Care.* 2023;13(1):102. PMID: 37847336 <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01204-y>
- Nakazawa D, Shida H, Kusunoki Y, Miyoshi A, Nishio S, Tomaru U, et al. The responses of macrophages in interaction with neutrophils that undergo NETosis. *J Autoimmun.* 2016;67:19–28. PMID: 26347075 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.018>
- Weng W, Hu Z, Pan Y. Macrophage Extracellular Traps: Current Opinions and the State of Research regarding Various Diseases. *J Immunol Res.* 2022;2022:7050807. PMID: 35036449 <https://doi.org/10.1155/2022/7050807> eCollection 2022.
- Xu F, Tan X, Wang J, Lu S, Ding H, Xue M, et al. Cell-free DNA predicts all-cause mortality of sepsis-induced acute kidney injury. *Ren Fail.* 2024;46(1):2273422. PMID: 38419570 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2273422>
- Meço BC, Cuhruk FH, Tulunay M, Oral M, Ünal MN. Can plasma-free DNA concentration be a diagnostic tool in critically ill septic patients? *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2013;43(1):150–155. <https://doi.org/10.3906/sag-1203-68>
- Kung CT, Hsiao SY, Tsai TC, Su CM, Chang WN, Huang CR, et al. Plasma nuclear and mitochondrial DNA levels as predictors of outcome in severe sepsis patients in the emergency room. *J Transl Med.* 2012;10:130. PMID: 22720733 <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-130>
- Duplessis C, Gregory M, Frey K, Bell M, Truong L, Schully K, et al. Evaluating the discriminating capacity of cell death (apoptotic) biomarkers in sepsis. *J Intensive Care.* 2018;6:72. PMID: 30459950 <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0341-5> eCollection 2018.
- Avriel A, Paryente Wiessman M, Almog Y, Perl Y, Novack V, Galante O, et al. Admission Cell Free DNA Levels Predict 28-Day Mortality in Patients with Severe Sepsis in Intensive Care. *PLoS One.* 2014;9(6):e100514. PMID: 24955978 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100514> eCollection 2014.
- Xia DL, Zhang H, Luo QL, Zhang AF, Zhu LX. Cell-free DNA increase over first 48 hours in emergency intensive care unit predicts fatal outcome in patients with shock. *J Int Med Res.* 2016;44(5):1002–1012. PMID: 27388470 <https://doi.org/10.1177/0300060516650785>
- Maruchi Y, Tsuda M, Mori H, Takenaka N, Gocho T, Huq MA, et al. Plasma myeloperoxidase-conjugated DNA level predicts outcomes and organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care.* 2018;22(1):176. PMID: 30005596 <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2109-7>
- Lefrançois E, Mallavia B, Zhuo H, Calfee CS, Looney MR. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight.* 2018;3(3):e98178. PMID: 29415887 <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98178> eCollection 2018 Feb 8.
- Biron BM, Chung CS, O'Brien XM, Chen Y, Reichner JS, Ayala A. Cl-Amidine Prevents Histone 3 Citrullination and Neutrophil Extracellular Trap Formation, and Improves Survival in a Murine Sepsis Model. *J Innate Immun.* 2017;9(1):22–32. PMID: 27622642 <https://doi.org/10.1159/000448808>
- Dawulieti J, Sun M, Zhao Y, Shao D, Yan H, Lao YH, et al. Treatment of severe sepsis with nanoparticulate cell-free DNA scavengers. *Sci Adv.*

- 2020 May 29;6(22):eaay7148. PMID: 32523983 <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay7148> eCollection 2020 May.
37. Gocho T, Mori H, Islam MM, Maruchi Y, Takenaka N, Tomino A, et al. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components with an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study. *Shock*. 2020;54(1):44–49. PMID: 31764624 <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001476>
38. Krenzien F, Katou S, Papa A, Sinn B, Benzing C, Feldbrügge L, et al. Increased Cell-Free DNA Plasma Concentration Following Liver Transplantation Is Linked to Portal Hepatitis and Inferior Survival. *J Clin Med.* 2020;9(5):1543. PMID: 32443763 <https://doi.org/10.3390/jcm9051543>
39. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063–e1143. PMID: 34605781 <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>
40. Kirov MY, Kuzkov VV, Protsenko DN, Shchegolev AV, Babaev MA, Belotserkovskiy BZ, et al. Septic shock in adults: guidelines of the All-Russian public organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care.* 2023;(4):7–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-4-7-42>
41. Martins GA, Kawamura MT, Carvalho Mda G. Detection of DNA in the Plasma of Septic Patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;906:134–140. PMID: 10818609 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06603.x>
42. Zhang D, Guo J, Shi C, Wang Y, Zhang Y, Zhang X, et al. MPO-DNA Complexes and cf-DNA in Patients with Sepsis and Their Clinical Value. *Biomedicines.* 2024;12(10):2190. PMID: 39457503 <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102190>
43. Rannikko J., Seiskari T, Huttunen R, Tarkiainen I, Jylhävä J, Hurme M, et al. Plasma cell-free DNA and QSOFA score predict 7-day mortality in 481 emergency department bacteraemia patients. *J Intern Med.* 2018;284(4):418–426. PMID: 29687943 <https://doi.org/10.1111/joim.12766>
44. Huttunen R, Kuparinen T, Jylhävä J, Aittoniemi J, Vuento R, Huhtala H, et al. Fatal Outcome in Bacteremia is Characterized by High Plasma Cell Free DNA Concentration and Apoptotic DNA Fragmentation: A Prospective Cohort Study. *PLoS One.* 2011;6(7):e21700. PMID: 21747948 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021700>
45. Dwivedi DJ, Tolts LJ, Swystun LL, Pogue J, Liaw KL, Weitz JI, et al.; Canadian Critical Care Translational Biology Group. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2012 16(4):R151. PMID: 22889177 <https://doi.org/10.1186/cc11466>
46. de Miranda FS, Barauna VG, Dos Santos L, Costa G, Vassallo PF, Campos LCG. Properties and Application of Cell-Free DNA as a Clinical Biomarker. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9110. PMID: 34502023 <https://doi.org/10.3390/ijms22179110>
47. Mousavi S, Shokri Z, Bastani P, Ghojazadeh M, Riahifar S, Nateghian H. Factors affecting low fetal fraction in fetal screening with cell-free DNA in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):918. PMID: 36482322 <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05224-7>
48. Yong L, Zhenzhou L. Deep learning-based prediction of in-hospital mortality for sepsis. *Sci Rep.* 2024;14(1):372. PMID: 38172160 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49890-9>
49. Sadaki F, EthmaneAbouElMaali C, Cytron MA, Fowler K, Javaux VM, O'Brien J. Predicting Mortality of Patients with Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE III Scoring Systems. *J Clin Med Res.* 2017;9(11):907–910. PMID: 29038667 <https://doi.org/10.14740/jocmr3083w>
50. Iba T, Maier CL, Tanigawa T, Levy JH. Risk stratification utilizing sequential organ failure assessment (SOFA) score, antithrombin activity, and demographic data in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation (DIC). *Sci Rep.* 2023;13(1):22502. PMID: 38110515 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49855-y>
51. Iba T, Saithoh D, Gando S, Thachil J. The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135(5):897–901. PMID: 25784136 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.03.007>
52. Matsubara T, Yamakawa K, Umemura Y, Gando S, Ogura H, Shiraishi A, et al.; Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis, and Trauma (FORECAST) Group. Significance of plasma fibrinogen level and antithrombin activity in sepsis: A multicenter cohort study using a cubic spline model. *Thromb Res.* 2019;181:17–23. PMID: 31325905 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.002>
53. Aseeva EA, Pokrovsky NS, Soloviev SK, Nikolaeva EV, Nikishina NY, Abdullin ET, et al. The first clinical experience with selective DNA plasmasorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-2-75-80>
54. Abramovskiy SV, Ivanova GG, Buldakov MYU. Selektivnoe udalenie vnekletchnoy DNK u bol'nykh s riskom razvitiya ostrogo pochechnogo povrezhdeniya. Klinicheskoe issledovanie. In: XIX C'ezd Federatsii anestesiologov i reanimatologov Rossii (FARR-2021): sbornik tezisov. Saint-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e Publ.; 2021: 6–7. Available at: <https://faronline.ru/api/static/cms-files/e5a6280e-4714-451d-abdf-d92104b13f11%D1%81%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%BA%D1%82%D0%BD%D0%87%D0%8B%D1%81%D0%BE%D0%B2%D0%A4%D0%90%D0%A0%D0%A0> [Accessed Nov 19, 2025]
55. Jing Q, Leung CHC, Wu AR. Cell-Free DNA as Biomarker for Sepsis by Integration of Microbial and Host Information. *Clin Chem.* 2022;68(9):1184–1195. PMID: 35771673 <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac097>
56. Morimont L, Dechamps M, David C, Bouvy C, Gillot C, Haguet H, et al. NETosis and Nucleosome Biomarkers in Septic Shock and Critical COVID-19 Patients: An Observational Study. *Biomolecules.* 2022;12(8):1038. PMID: 36008932 <https://doi.org/10.3390/biom12081038>

## ИНФОРМАЦИЯ О АВТОРАХ

**Гриненко Марина Сергеевна**

врач анестезиолог-реаниматолог отделения общей реанимации ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»; <https://orcid.org/0009-0005-2827-2176>, grinenko898@mail.ru;  
25%: идея проведения настоящего исследования, разработка концепции и дизайна, составление черновика рукописи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

**Заиграев Иван Андреевич**

врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0003-2581-3051>, zaigraevivan2002@yandex.ru;  
15%: идея проведения настоящего исследования, разработка концепции и дизайна, составление черновика рукописи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

**Кротенко Николай Петрович**

врач анестезиолог-реаниматолог, кандидат медицинских наук, заведующий общей реанимацией ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. профессора Е.А. Дамир ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0001-7222-0537>, npkrotenko@gmail.com;  
15%: идея проведения настоящего исследования, разработка концепции и дизайна, составление черновика рукописи, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

<b>Афанасьева Марина Ильинична</b>	научный сотрудник ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ; <a href="https://orcid.org/0000-0002-5725-3805">https://orcid.org/0000-0002-5725-3805</a> , miafanasieva.cardio@yandex.ru; 7%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи
<b>Дороненкова Анастасия Алексеевна</b>	врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»; <a href="https://orcid.org/0009-0005-4083-1030">https://orcid.org/0009-0005-4083-1030</a> , kaymashnikovastasy@gmail.com; 7%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи
<b>Игнатенко Ольга Викторовна</b>	врач анестезиолог-реаниматолог, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. профессора Е.А. Дамир ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <a href="https://orcid.org/0000-0002-6353-2552">https://orcid.org/0000-0002-6353-2552</a> , ovignatenko@gmail.com; 7%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи
<b>Кричевский Лев Анатольевич</b>	профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. профессора Е.А. Дамир ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <a href="https://orcid.org/0000-0001-8886-7175">https://orcid.org/0000-0001-8886-7175</a> , levkrich72@gmail.com; 7%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи
<b>Марышева Анастасия Николаевна</b>	врач анестезиолог-реаниматолог отделения общей реанимации ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»; <a href="https://orcid.org/0009-0007-8277-063X">https://orcid.org/0009-0007-8277-063X</a> , miss.marysheva@yandex.ru; 7%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи
<b>Абдуллин Евгений Тимурович</b>	младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ; <a href="https://orcid.org/0009-0006-8106-8091">https://orcid.org/0009-0006-8106-8091</a> , abdullin97@gmail.com; 5%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи
<b>Покровский Николай Сергеевич</b>	младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ; <a href="https://orcid.org/0000-0001-5105-0313">https://orcid.org/0000-0001-5105-0313</a> , nsopkovsky@gmail.com; 5%: разработка дизайна исследования и его организация, обсуждение основных положений гипотезы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

## The Role of Extracellular DNA Among Predictors of Hospital Mortality in Patients with Septic Shock

**M.S. Grinenko<sup>1</sup>, I.A. Zaigraev<sup>1,2</sup>, N.P. Krotenko<sup>1,3</sup>✉, M.I. Afanasieva<sup>4</sup>, A.A. Doronenkova<sup>1</sup>, O.V. Ignatenko<sup>1,3,5</sup>, L.A. Krichevskyi<sup>1,3</sup>, A.N. Marysheva<sup>1</sup>, E.T. Abdullin<sup>4</sup>, N.S. Pokrovsky<sup>1</sup>**

General Intensive Care Department

<sup>1</sup> S.S. Yudin Moscow City Hospital

Kolomenskiy proezd 2/1, bldg. 1 proezd 4, Moscow, Russian Federation 115446

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

Petroverigsky lane 10, bldg. 3, Moscow, Russian Federation 121552

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Barricade Str. 2/1, bldg. 1, Moscow, Russian Federation 125993

<sup>4</sup> National Medical Research Center of Cardiology named after academician E. Chazov

Academician Chazov Str. 15a, Moscow, Russian Federation 121552

<sup>5</sup> Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology

Petrovka Str. 25, bldg. 2, Moscow, Russian Federation 107031

**✉ Contacts:** Nikolay P. Krotenko, Anesthesiologist-Resuscitator, Candidate of Medical Sciences, Head, Department of Resuscitation and Intensive Care, S.S. Yudin City Clinical Hospital; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Professor E.A. Damir, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
Email: npkrotenko@gmail.com

**INTRODUCTION** Extracellular DNA (exDNA) is a well-known but poorly understood mediator of sepsis. The aim was to investigate the role of exDNA as an independent predictor of mortality and as a marker of unfavorable clinical phenotype for patients with septic shock.

**MATERIAL AND METHODS** The patients over the age of 18 with septic shock (Sepsis-3 criteria) who were admitted to the intensive care unit of the S.S. Yudin City Clinical Hospital between August 2023 and May 2024 were included in a prospective observational study.

**RESULTS** Total of fifty-two patients (64% men, 36% women) aged  $52.1 \pm 17.3$  years, with severity of the condition on the SOFA score  $10 \pm 4$  and APACHE II score –  $22 \pm 7$  were included. The exDNA concentration was 3041 (876–7815.0) ng/ml. For exDNA, a significant ( $p=0.031$ ) association with 28-day mortality was determined (AUC 0.69, 95% CI [0.54–0.84]), and a cut-off point >1893 ng/ml was identified, at which the OR of the hospital death corresponded to 4.3 (95% CI 1.3–15.1,  $p=0.03$ ). The dependence of the risk of death on the concentration of exDNA (<1893 or >1893 ng/ml), estimated using the Mantel-Cox log-rank test, was statistically significant ( $p=0.028$ ). The median survival time in the exDNA group >1893 ng/ml was 7 days, and for exDNA levels <1893 ng/ml – 11 days. Independent predictors of exDNA concentrations >1893 ng/ml in patients with septic shock were the level of mixed venous blood lactate (OR 2.0; 95% CI [1.02, 3.92],  $p=0.044$ ) and SOFA score (OR 1.23; 95% CI [1.02, 1.47],  $p=0.029$ ).

**CONCLUSION** The exDNA level is an independent predictor of mortality in septic shock. Its cut-off point of 1893 ng/ml could be considered as an indication for extracorporeal elimination of exDNA. Point of care laboratory markers of a significant increase in the blood concentration of exDNA were also identified and could be considered as a guide to an intensive care.

**Keywords:** extracellular DNA, exDNA, sepsis, septic shock

For citation Grinenko MS, Zaigraev IA, Krotenko NP, Afanasieva MI, Doronenkova AA, Ignatenko OV, et al. The Role of Extracellular DNA Among Predictors of Hospital Mortality in Patients with Septic Shock. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(4):724–737. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-4-724-737> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The study had the sponsorship from Moscow center for Healthcare Innovations

#### Affiliations

Marina S. Grinenko	Anesthesiologist-Resuscitator, General Intensive Care Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital; <a href="https://orcid.org/0009-0005-2827-2176">https://orcid.org/0009-0005-2827-2176</a> , grinenko898@mail.ru; 25%, the idea of conducting this study, concept and design development, manuscript drafting, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Ivan A. Zaigraev	Physician, S.S. Yudin City Clinical Hospital; Junior Researcher, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; <a href="https://orcid.org/0000-0003-2581-3051">https://orcid.org/0000-0003-2581-3051</a> , zaigraevivan2002@yandex.ru; 15%, the idea of conducting this study, concept and design development, manuscript drafting, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Nikolay P. Krotenko	Anesthesiologist-Resuscitator, Candidate of Medical Sciences, Head, General Intensive Care Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Professor E.A. Damir, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; <a href="https://orcid.org/0000-0001-7222-0537">https://orcid.org/0000-0001-7222-0537</a> , npkrotenko@gmail.com; 15%, the idea of conducting this study, concept and design development, manuscript drafting, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Marina I. Afanasieva	Researcher, National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov; <a href="https://orcid.org/0000-0002-5725-3805">https://orcid.org/0000-0002-5725-3805</a> , miafanasieva.cardio@yandex.ru; 7%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Anastasia A. Doronenkova	Anesthesiologist-Resuscitator, S.S. Yudin City Clinical Hospital; <a href="https://orcid.org/0009-0005-4083-1030">https://orcid.org/0009-0005-4083-1030</a> , kaymashnikovastasy@gmail.com; 7%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Olga V. Ignatenko	Anesthesiologist-Resuscitator, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, S.S. Yudin City Clinical Hospital; Associate Professor, Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Professor E.A. Damir, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; <a href="https://orcid.org/0000-0002-6353-2552">https://orcid.org/0000-0002-6353-2552</a> , ovignatenko@gmail.com; 7%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Lev A. Krichevskyi	Professor, Anesthesiologist-Resuscitator, Doctor of Medical Sciences, Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation No. 2, S.S. Yudin City Clinical Hospital; Professor, Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation named after Professor E.A. Damir, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; <a href="https://orcid.org/0000-0001-8886-7175">https://orcid.org/0000-0001-8886-7175</a> , levkrich72@gmail.com; 7%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Anastasia N. Marysheva	Anesthesiologist-Resuscitator, General Intensive Care Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital; <a href="https://orcid.org/0009-0007-8277-063X">https://orcid.org/0009-0007-8277-063X</a> , miss.marysheva@yandex.ru; 7%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Evgeny T. Abdullin	Junior Researcher, National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov; <a href="https://orcid.org/0009-0006-8106-8091">https://orcid.org/0009-0006-8106-8091</a> , abdullin97@gmail.com; 5%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Nikolay S. Pokrovskyi	Junior Researcher, National Medical Research Center for Cardiology named after academician Yevgeniy Chazov; <a href="https://orcid.org/0000-0001-5105-0313">https://orcid.org/0000-0001-5105-0313</a> , nspokrovsky@gmail.com; 5%, study design and organization, discussion of the main hypothesis, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

Received on 13.04.2025

Review completed on 10.06.2025

Accepted on 30.09.2025

Поступила в редакцию 13.04.2025

Рецензирование завершено 10.06.2025

Принята к печати 30.09.2025