

# Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота как ранний маркер развития системного воспалительного ответа и органной недостаточности у кардиохирургических пациентов

© Т.С. Забелина<sup>1</sup>, О.А. Гребенчиков<sup>1,2</sup>, Ю.В. Скрипкин<sup>1</sup>, А.Г. Яворовский<sup>3</sup>, В.В. Лихванцев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 25 марта 2019 г. Исправлена 3 апреля 2019 г. Принята к печати 8 апреля 2019 г.

Для корреспонденции: Татьяна Сергеевна Забелина, [tatazabelina@mail.ru](mailto:tatazabelina@mail.ru)

## Цель

Изучить значимость определения содержания митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности.

## Методы

Проведено пилотное проспективное обсервационное когортное исследование взаимосвязи уровня митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови и частоты развития системного воспалительного ответа, острого почечного повреждения, острой сердечной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома у 85 кардиохирургических больных.

## Результаты

Уровень митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, измеренный после окончания операции, показал возможность прогнозирования системного воспалительного ответа в течение 1–2 сут. послеоперационного периода (площадь под кривой AUC = 0,74). При определении точки cut-off обнаружено, что митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота более 0,54 нг/мл с чувствительностью 73,7% и специфичностью 66% свидетельствует о системном воспалительном ответе в раннем послеоперационном периоде. Соотношение шансов получить острое почечное повреждение у пациентов с системным воспалительным ответом или без него составило 3,4 [доверительный интервал (ДИ) 1,27–9,08];  $p = 0,0149$ ; острой сердечной недостаточности — 5,7 [ДИ 2,20–14,84];  $p = 0,0003$  и острого респираторного дистресс-синдрома — 3,6 [ДИ 1,01–11,10],  $p = 0,047$ .

## Заключение

Выявлена взаимосвязь митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты, определенной сразу после операции, и частоты развития системного воспалительного ответа. Подтверждена гипотеза о связи системного воспалительного ответа и частоты возникновения острого почечного повреждения, острой сердечной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома. Повышенная митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота является ранним предиктором острой сердечной и почечной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

## Ключевые слова

митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота; острая почечная недостаточность; послеоперационное осложнение; системный воспалительный ответ

**Цитировать:** Забелина Т.С., Гребенчиков О.А., Скрипкин Ю.В., Яворовский А.Г., Лихванцев В.В. Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота как ранний маркер развития системного воспалительного ответа и органной недостаточности в кардиохирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(1):33-41. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-1-33-41>



## Введение

Ежегодно в мире выполняется около 7 млн инвазивных кардиохирургических вмешательств [1]. Несмотря на высокую эффективность и безопасность методов общей анестезии, частота периоперационных осложнений в кардиохирургии достаточно высокая: по свидетельству F. Ji и соавт. [2], она может достигать 30%, а по данным H. Cheng [3], даже превышать 60%. Летальность, ассоциированная с развитием периоперационных осложнений при аортокоронарном шунтировании, составляет 2–3% [4].

Очевидно, прогнозирование и ранняя диагностика периоперационных осложнений могут существенно облегчить процесс их профилактики и лечения или, по крайней мере, уменьшить выраженность вызываемых повреждений. Экспертное сообщество рекомендует с указанной целью проводить исследования уровня тропонина и NT-proBNP в раннем послеоперационном периоде [5, 6]. Однако данные тесты эффективны только при прогнозировании осложнений сердечно-сосудистой системы, а не в оценке риска системного воспалительного ответа или острого почечного повреждения (ОПП).

Теоретически таким маркером могла бы быть субстанция, появление которой у пациентов после операций на сердце инициирует последовательность событий, приводящих к полиорганной недостаточности. Молекулярные паттерны, связанные с повреждением (англ. Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), и митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота (мтДНК) рассматриваются как наиболее вероятные биологически активные субстанции [7]. Повышение концентрации мтДНК наблюдается при множестве патологических состояний: сепсисе [8], легочной эмболии [9], раке [10], атеросклерозе [11]. Повышение концентрации мтДНК в крови пациентов с травмой является прогностическим маркером, коррелирующим с тяжестью травмы и летальностью [12–16].

Гипотеза исследования: митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота является маркером возникновения и интенсивности течения системного воспалительного ответа.

Цель исследования: изучить значимость определения содержания мтДНК в плазме крови кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования развития системного воспалительного ответа (СВО) и полиорганной недостаточности.

## Методы

### Общая характеристика больных и методов исследования

Проведено пилотное проспективное обсервационное когортное исследование взаимосвязи уровня мтДНК в плазме крови и частоты развития СВО, ОПП, острого респираторного дистресс-синдрома и острой сердечной недостаточности у кардиохирургических больных. Исследование получило одобрение этического комитета ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 4, 19.01.2017).

Информированное согласие на участие в исследовании подписали 103 больных, госпитализированных в отделение кардиохирургической реанимации ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, однако, в соответствии с сформулированными ниже критериями, в финальный протокол включены только 85 пациентов (рис. 1).

### Критерии включения:

- 1) возраст 45–65 лет;
- 2) добровольное информированное согласие;
- 3) виды оперативных вмешательств: протезирование клапанов сердца; аортокоронарное шунтирование с искусственным кровообращением; аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения.

### Критерии не включения:

- 1) морбидное ожирение с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>;
- 2) инфаркт или инсульт в предшествующие 6 мес.;
- 3) инфекционное заболевание за месяц до операции;
- 4) почечная недостаточность в анамнезе (исходный уровень креатинина или мочевины в крови выше референсных значений);
- 5) фракция изгнания левого желудочка менее 30%.

**Критерии исключения:** повторная операция или чрескожное коронарное вмешательство в течение 30 дней после первой операции.

Пациентов разделили на три группы: протезирование клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения; аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения; аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения.

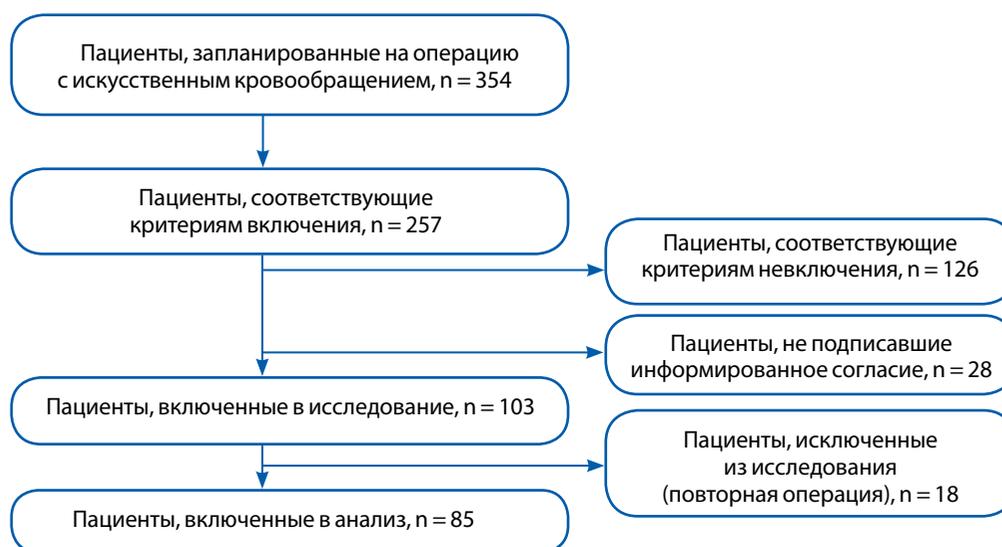


Рис. 1. Схема отбора пациентов

#### Подготовка, выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из плазмы крови

На периоперационном периоде у пациентов забирали 3 мл периферической венозной крови. Кровь, смешанную с этилендиаминтетрауксусной кислотой (1,5 мг/мл), центрифугировали в течение 10 мин при 3 000 g. Отобранную плазму дополнительно центрифугировали 10 мин при 10 000 g. Верхнюю порцию плазмы помещали в микроцентрифужную пробирку объемом 0,5 мл и замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  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 выполняли с помощью набора Quick'gDNA Blood MiniPrep (Zymo Research, США) по протоколу производителя. Количественную полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили в амплификаторе iCycler (Bio'Rad, США) со смесью следующего состава: 5 мкл анализируемого образца; 10 мкл смеси B Eva Green («Синтол», Россия); 0,5 мкл смеси каждого из специфичных праймеров (10 мкМ); 9,5 мкл деионизованной воды. Каждый образец ДНК использовали в качестве матрицы в трех идентичных полимеразных цепных реакциях. Относительное

содержание мтДНК определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени [16].

Уровень мтДНК в крови определяли на следующих этапах:

- 1) мтДНК1 (базовое значение) — уровень мтДНК в крови после индукции анестезии;
- 2) мтДНК2 — уровень мтДНК в крови после окончания операции;
- 3) мтДНК3 — уровень мтДНК в крови через 12 ч после операции;
- 4) мтДНК4 — уровень мтДНК в крови через 72 ч после операции.

#### Диагностика исследуемых осложнений

Системный воспалительный ответ определен как наличие двух и более критериев, предложенных American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine: температура более 38 или менее 36  $^{\circ}\text{C}$ ; частота сердечных сокращений более 90 уд./мин; частота дыхательных движений более 20 в мин или  $\text{pCO}_2$  менее 32 мм рт. ст.; лейкоцитоз более 12 000 или лейкопения менее 4 000 [17].

Острое почечное повреждение по критериям RIFLE [18] 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  $\times$  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  $\times$  мин

добутамина или более на протяжении не менее 6 ч после операции.

### Шкала вазопрессорно-инотропной поддержки

Суммарную дозу инотропных препаратов и вазопрессоров рассчитывали по формуле: добутамин (мкг/кг × мин) + допамин (мкг/кг × мин) + 100 × адреналин (мкг/кг × мин) [19]. Острый респираторный дистресс-синдром определялся как наличие очаговых изменений в легочной ткани, возникших в течение недели после хирургического вмешательства и не связанных с задержкой жидкости, а также по степени снижения индекса оксигенации ( $PaO_2/FiO_2$ ) [20].

### Статистический анализ

Количественные параметры предварительно анализировались на нормальность распределения тестами Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных величин, не имеющих нормального распределения, применялся U-критерий Манна – Уитни.

Для оценки качества предикторов клинических исходов операции использовались логистическая регрессия и ROC-анализ. В логистической регрессии применяли статистику хи-квадрат (разность между функциями правдоподобия нулевой и полной моделей, свидетельствующая о том, насколько значимо независимые переменные модели влияют на зависимость). При ROC-анализе оценивался параметр AUC и определялась точка отсечения по соотношению чувствительности (Se) и специфичности (Sp) критериев: требование баланса между чувствительностью и специфичностью:

$$Se \sim Sp: \text{Cut off} = \min |Se - Sp|,$$

где Cut off — пороговое значение, Se — чувствительность, Sp — специфичность.

Для анализа динамики показателей с ненормальным распределением применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридману с апостериорным анализом с использованием непараметрического теста Уилкоксона. Средние значения нормально распределенных количественных параметров представлены средним арифметическим со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), а ненормально распределенных — медианой с межквартильным интервалом (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). Вводили данные (ко-

личество позитивных и негативных исходов в каждой группе (уровень ДНК выше или ниже избранного критерия)) в программу MedCalc, рассчитывающую отношение шансов и 95% доверительный интервал.

### Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена ниже.

Пациентов, n	85
Возраст, лет	61 ± 9
Фракция выброса, %	58 ± 10
Пол, мужской/женский, n	60/25
Операция на клапанах, n	24
Аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения, n	29
Аортокоронарное шунтирование с искусственным кровообращением, n	32

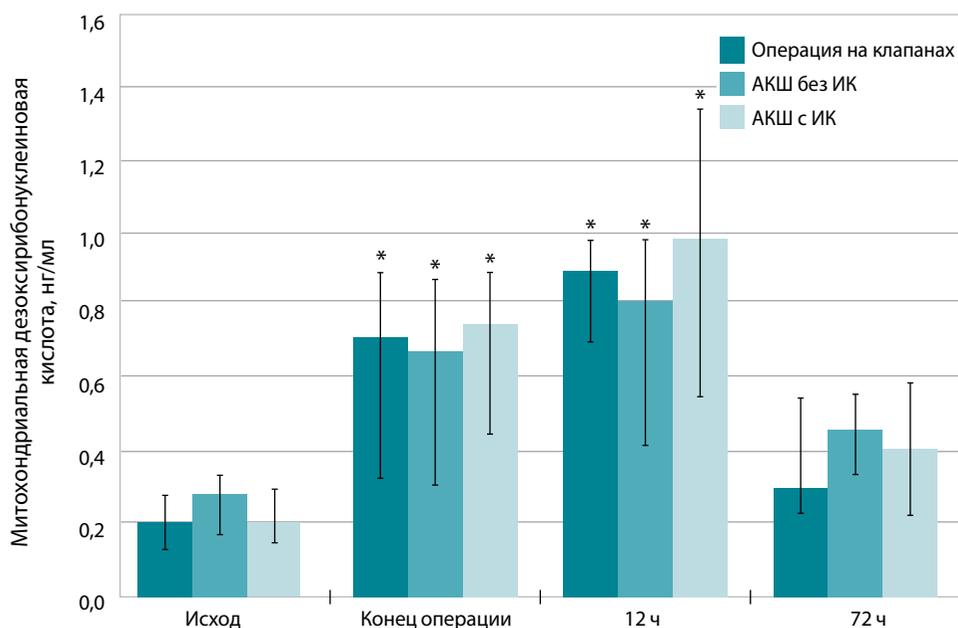
*Примечание.* Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

Базовое значение мтДНК в объединенной популяции больных составило 0,21 [0,15–0,31] нг/мл. К окончанию операции на сердце исследуемый показатель возрос в 3,5 раза,  $p < 0,01$ . Через 12 ч после операции рост продолжался, уровень мтДНК превысил исходные значения в 4,3 раза ( $p < 0,01$ ). К исходу третьих суток после операции наметилась тенденция к снижению искомого показателя, хотя мтДНК превышала базовый уровень почти в 2 раза,  $p < 0,01$ . Динамика уровня мтДНК в крови на этапах периоперационного периода в объединенной когорте пациентов представлена ниже.

Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота в крови	Медиана
1 нг/мл	0,21 [0,15–0,31]
2 нг/мл	0,73 [0,33–0,88]
3 нг/мл	0,91 [0,57–1,00]
4 нг/мл	0,40 [0,23–0,55]

Таким образом, динамика уровня мтДНК подтверждает предположение, что массивный клеточный цитолиз, как следствие выполнения обширных и травматичных операций на сердце, приводит к высвобождению изучаемой субстанции.

Уровень мтДНК в исходе не имел статистически значимых отличий при сравнении подгрупп пациентов, которым выполнены протезирование клапанов



**Рис. 2.** Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота в крови пациентов на этапах исследования

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы. I — межквартильный интервал; \* значимое отличие относительно исхода,  $p < 0,05$ ; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ИК — искусственное кровообращение

сердца и аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения или без него (рис. 2).

Далее во всех подгруппах наблюдалась сходная с описанной для общей совокупности пациентов динамика содержания мтДНК. Полное отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий на всех выделенных этапах исследования (рис. 2) позволило провести дальнейший анализ без учета подгрупп, в которые попадал каждый из пациентов.

Системный воспалительный ответ в раннем послеоперационном периоде развился у 55% пациентов после операций на клапанах сердца, у 38% пациентов после АКШ без ИК и у 45% пациентов после АКШ с ИК, разница статистически не значима,  $p > 0,1$ . Средняя частота развития СВО в когорте — 46%.

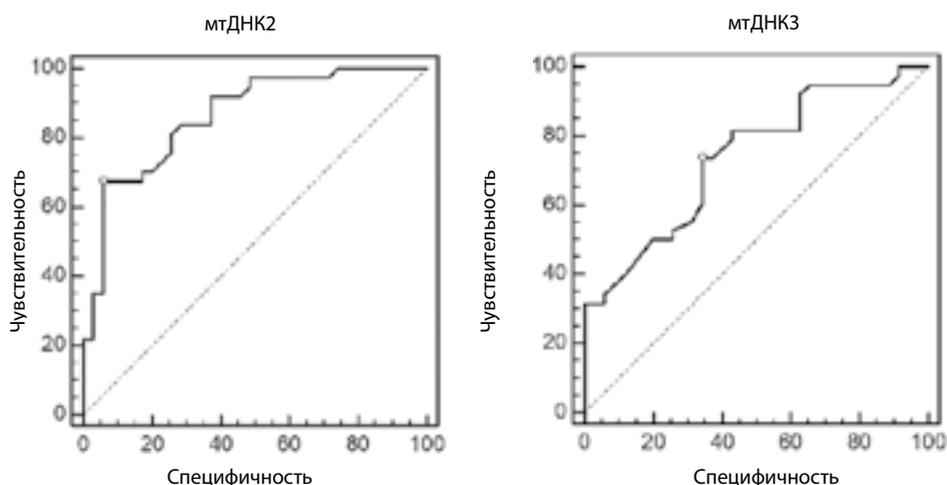
Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота, измеренная после окончания операции, показала потенциальную возможность прогнозирования СВО в течение 1–2 сут. послеоперационного периода (площадь под кривой AUC = 0,74). При определении точки cut-off обнаружено, что митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота более 0,54 нг/мл с чувствительностью 73,7% и специфичностью 66% свидетельствует о системном воспалительном ответе в раннем послеоперационном периоде.

Митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота, измеренная через 12 ч после операции, показала прогностический уровень (площадь под кривой AUC = 0,86) в отношении риска СВО в течение 1–2 сут. послеоперационного периода. При определении точки cut-off найдено, что митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота более 0,98 нг/мл с чувствительностью 67,6% и специфичностью 94% доказывает развитие СВО в раннем послеоперационном периоде (рис. 3).

Как и предполагалось, чувствительность и специфичность теста с определением мтДНК для прогнозирования развития СВО увеличивались на третьем этапе исследования. Однако было принципиально выяснить, что и анализ, взятый у пациентов непосредственно после окончания операции, показал прогностические возможности метода.

Острое почечное повреждение развилось у 37% пациентов после операций на клапанах сердца, у 21% пациентов после АКШ без ИК и у 25% пациентов после АКШ с ИК, разница не значима,  $p > 0,1$ . Средняя частота развития ОПП в когорте — 27%.

По времени возникновения ОПП пациенты распределились следующим образом: сразу после окончания операции у 2 (3%) больных; к исходу первых



**Рис. 3.** ROC-кривые для прогнозирования риска системного воспалительного ответа в зависимости от уровня митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты в крови

*Примечание.* мтДНК2 — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота после операции, мтДНК3 — митохондриальная дезоксирибонуклеиновая кислота через 12 ч после операции

суток — у 8 (12%); на вторые сутки еще у 8 (12%) и, наконец, на третьи сутки — у 3 (4%) больных.

Соотношение шансов получить ОПП у пациентов с СВО и без него составило 3,4 [1,27–9,08],  $p = 0,0149$ . Таким образом, подтверждается гипотеза о связи СВО и возникновения острой почечной недостаточности.

Сердечная недостаточность зарегистрирована у 58% пациентов после операций на клапанах сердца, у 21% пациентов после АКШ без ИК и у 43% после АКШ с ИК соответственно,  $p = 0,08$ . Средняя частота развития сердечной недостаточности в когорте — 40%. Соотношение шансов получить сердечную недостаточность для пациентов с СВО и без него — 5,7 [2,20–14,84],  $p = 0,0003$ .

Острый респираторный дистресс-синдром зарегистрирован у 15% пациентов после операций на клапанах сердца, у 16% пациентов после АКШ без ИК и у 21% после АКШ с ИК соответственно,  $p > 0,05$ . Средняя частота развития острого респираторного дистресс-синдрома в когорте — 17%. Соотношение шансов получить острый респираторный дистресс-синдром для пациентов с СВО и без него — 3,6 [1,01–11,10],  $p = 0,047$ .

### Обсуждение

Впервые показано, что определение уровня мтДНК в пробе плазмы крови кардиохирургических пациен-

тов, взятой непосредственно после операции, является достаточно точным и надежным предиктором системного воспалительного ответа, острой сердечной, почечной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома.

Установлено, что мтДНК повышается сразу после окончания операции, достигает пика через 12 ч после вмешательства и снижается к концу 4-х сут. после операционного периода.

Ранее С. Qin и соавт. [21] получили похожий результат. Они выявили взаимосвязь между уровнем мтДНК и уровнем воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8, у кардиохирургических пациентов.

В нашем исследовании на каждом этапе уровень мтДНК в большей степени определяется оперативным вмешательством, чем видом оперативного вмешательства. Более того, малозначительным оказалось и то, используется ли искусственное кровообращение в процессе проведения операции. Таким образом, становится понятным, почему не наблюдается существенных отличий в клинических исходах после АКШ, выполняемого в режиме искусственного кровообращения и без него [22].

Тест с определением мтДНК продемонстрировал прогностические возможности развития СВО. По соотношению чувствительность/специфичность дан-

ный метод не уступает прокальцитониновому тесту [23], но, по-видимому, превосходит по временным характеристикам. Насколько известно, для прокальцитонина не описана возможность прогнозирования СВО по пробе, взятой сразу после операции [24].

Системный воспалительный ответ играет важную роль в процессе возникновения ОПП после кардиохирургических операций [25, 26]. Данное положение подтверждено и в ходе исследования. Более того, мы показали, что СВО играет важную роль и в процессе развития острой сердечной недостаточности, ОПП и острого респираторного дистресс-синдрома в ранние сроки после кардиохирургических вмешательств.

Международные рекомендации требуют исследования уровня тропонина и NT-proBNP в раннем послеоперационном периоде для прогнозирования возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [5, 6]. Согласно указанным рекомендациям, увеличение уровня NT-proBNP, определяемое в крови больных сразу после операций, повышает риск острой сердечной недостаточности в 3,5 раза. В соответствии с полученными результатами, тест с определением мтДНК прогностически более значим, чем NT-proBNP и тропонин.

Ранее показано, что повышение концентрации мтДНК в крови пациентов с травмой может являться прогностическим маркером, коррелирующим с тяжестью травмы и летальностью [12–16]. Аналогичных исследований в отношении периоперационного периода плановых хирургических вмешательств не проводилось.

### Ограничения

Работа выполнена в форме пилотного исследования с ограниченной выборкой. Возможно, именно поэтому не удалось выявить межгрупповых отличий в содержании мтДНК в крови пациентов после АКШ и протезирования клапанов сердца.

Заключение о преимуществе во времени перед тестом с определением прокальцитонина носит гипотетический характер, отсутствие возможности проведения количественного анализа прокальцитонина не позволило сделать сравнение в рамках проведенного исследования.

### Заключение

В результате исследования выявлена взаимосвязь между уровнем мтДНК, определенным сразу после

окончания операции, и частотой развития СВО. Повышенный уровень мтДНК является ранним предиктором острой сердечной и почечной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных.

### Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по теме НИР 1.6 «Оксидантный стресс в кардиохирургии: новые маркеры — предикторы развития осложнений и патогенетически обоснованная терапия».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: В.В. Лихванцев

Сбор данных: Т.С. Забелина

Анализ и интерпретация данных: Ю.В. Скрипкин

Написание статьи: Т.С. Забелина, О.А. Гребенчиков

Редактирование статьи: О.А. Гребенчиков, А.Г. Яворовский

Утверждение версии для публикации: Т.С. Забелина, О.А. Гребенчиков, Ю.В. Скрипкин, А.Г. Яворовский, В.В. Лихванцев

### ORCID ID

А.Г. Яворовский, <https://orcid.org/0000-0001-5103-0304>

В.В. Лихванцев, <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

### Список литературы / References

1. Patel M.R., Jneid H., Derdeyn C.P., Klein L.W., Levine G.N., Lookstein R.A., White C.J., Yeghiazarians Y., Rosenfield K. Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(18):1882-93. PMID: 20921445. <http://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181f9b345>
2. Ji F., Li Z., Nguyen H., Young N., Shi P., Fleming N., Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013;127(15):1576-84. PMID: 23513068, PMCID: PMC3979354. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000936>
3. Cheng H., Li Z., Young N., Boyd D., Atkins Z., Ji F., Liu H. The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(6):1502-8. PMID: 27435836, PMCID: PMC5010787. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.026>
4. Landoni G., Lomivorotov V.V., Nigro Neto C., Monaco F., Pasyuga V.V., Bradic N., Lembo R., Gazivoda G., Likhvantsev V.V., Lei C., Lozovskiy A., Di Tomasso N., Bukamal N.A.R., Silva F.S.,

- Bautin A.E., Ma J., Crivellari M., Farag A.M.G.A., Uvaliev N.S., Carollo C., Pieri M., Kunstýř J., Wang C.Y., Belletti A., Hajjar L.A., Grigoryev E.V., Agrò F.E., Riha H., El-Tahan M.R., Scandroglio A.M., Elnakera A.M., Baiocchi M., Navalesi P., Shmyrev V.A., Severi L., Hegazy M.A., Crescenzi G., Ponomarev D.N., Brazzi L., Arnoni R., Tarasov D.G., Jovic M., Calabrò M.G., Bove T., Bellomo R., Zangrillo A.; MYRIAD Study Group. Volatile anesthetics versus total intravenous anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1214-25. PMID:30888743. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1816476>
5. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., De Hert S., Ford I., Gonzalez Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Luescher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Uva M.S., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 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;31(10):517-73. PMID: 25127426. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>
  6. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91. PMID: 28886619. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
  7. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W., Brohi K., Itagaki K., Hauser C.J. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010;464(7285):104-7. PMID: 20203610, PMCID: PMC2843437. <http://doi.org/10.1038/nature08780>
  8. Krysko D.V., Agostinis P., Krysko O., Garg A.D., Bachert C., Lambrecht B.N., Vandenabeele P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol.* 2011;32(4):157-64. PMID: 21334975. <http://doi.org/10.1016/j.it.2011.01.005>
  9. Arnalich F., Maldifassi M.C., Ciria E., Codoceo R., Renart J., Fernandez-Capitan C., Herruzo R., Garcia-Rio F., Lopez-Collazo E., Montiel C. Plasma levels of mitochondrial and nuclear DNA in patients with massive pulmonary embolism in the emergency department: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2013;17(3):R90. PMID: 23705965. PMCID: PMC3707013. <http://doi.org/10.1186/cc12735>
  10. Jahr S., Hentze H., Englisch S., Hardt D., Fackelmayer F.O., Hesch R.-D., Knippers R. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res.* 2001;61(4):1659-65. PMID: 11245480.
  11. Borissoff J.I., Joosen I.A., Versteyleen M.O., Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Gallant M., Martinod K., Ten Cate H., Hofstra L., Crijns H.J.J., Wagner D.D., Kietseelaar B.L. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(8):2032-40. PMID: 23818485, PMCID: PMC3806482. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301627>
  12. Gu X., Yao Y., Wu G., Lv T., Luo L., Song Y. The plasma mitochondrial DNA is an independent predictor for post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One.* 2013;8(8):e72834. PMID: 23977360, PMCID: PMC3748121. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0072834>
  13. Yamanouchi S., Kudo D., Yamada M., Miyagawa N., Furukawa H., Kushimoto S. Plasma mitochondrial DNA levels in patients with trauma and severe sepsis: time course and the association with clinical status. *J Crit Care.* 2013;28(6):1027-31. PMID: 23787023. <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.05.006>
  14. Lo Y.M., Rainer T.H., Chan L.Y., Hjelm N.M., Cocks R.A. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients. *Clin Chem.* 2000;46(3):319-23. PMID: 10702517.
  15. Lam N.Y., Rainer T.H., Chiu R.W., Joynt G.M., Lo Y.M. Plasma mitochondrial DNA concentrations after trauma. *Clin Chem.* 2004;50(1):213-6. PMID: 14709653. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025783>
  16. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Скулачев М.В., Булава Г.В., Савченко И.М., Гребенчиков О.А., Сергеев А.А., Зоров Д.Б., Зиновкин Р.А. Митохондриальная и ядерная ДНК у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. *Общая реаниматология.* 2013;9(6):24-35. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-24> [Khubutia M.S., Shabanov A.K., Skulachev M.V., Bulava G.V., Savchenko I.M., Grebenchikov O.A., Sergeev A.A., Zorov D.B., Zinovkin R.A. Mitochondrial and nuclear DNA in patients with severe polytrauma. *General Reanimatology.* 2013;9(6):24. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-24>]
  17. 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(6):864-74. PMID: 1597042.
  18. Bellomo R., Auriemma S., Fabbrì A., D'Onofrio A., Katz N., McCullough P.A., Ricci Z., Shaw A., Ronco C. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* 2008;31(2):166-78. PMID: 18311733. <http://doi.org/10.1177/039139880803100210>
  19. Wernovsky G., Wypij D., Jonas R.A., Mayer J.E. Jr., Hanley F.L., Hickey P.R., Walsh A.Z., Chang A.C., Castañeda A.R., Newburger J.W., Wessel D.L. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation.* 1995;92(8):2226-35. PMID: 7554206.
  20. Ranieri V., Rubenfeld G.D., Thompson B., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S., Antonelli M., Anzueto A., Beale R., Brochard L., Brower R., Esteban A., Gattinoni L., Rhodes A., Vincent J.L., Bersten A., Needham D., Pesenti A. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33. PMID: 22797452. <http://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
  21. Qin C., Liu R., Gu J., Li Y., Qian H., Shi Y., Meng W. Variation of perioperative plasma mitochondrial DNA correlate with peak inflammatory cytokines caused by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:85. PMID: 26104758, PMCID: PMC4479323. <http://doi.org/10.1186/s13019-015-0298-6>
  22. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D., Hu Sh., Paolasso E., Zbynek Straka, Piegas L.S., Ruchan Akar A., Jain A.R., Noiseux N., Padmanabhan C., Bahamondes J.-C., Novick R.J., Vijayanath P., Reddy S.K., Tao L., Olavegogeoascoechea P., Airan B., Sulling T.-A., Whitlock R.P., Ou Yo., Pogue J., Chrolavicius S., Yusuf S. for the CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1179-88. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1301228>
  23. Jones A.E., Fiechtl J.F., Brown M.D., Ballew J.J., Kline J.A. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2008;50(1):34-41. PMID: 17161501. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.10.020>

24. Delèvaux I, André M., Colombier M., Albuissou E., Meylheuc F., Bègue R-J., Piette J-C., Aumaître O. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003;62(4):337-34. PMID: 12634233, PMCID: PMC1754509. <http://doi.org/10.1136/ard.62.4.337>
25. Bonventre J.V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-21. PMID: 22045571. <http://doi.org/10.1172/JCI45161>
26. Sharfuddin A.A., Molitoris B.A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):189-200. PMID: 21364518. <http://doi.org/10.1038/nrneph.2011.16>

### Plasma mitochondrial DNA level as an early marker of systemic inflammatory response syndrome and organ failure in patients undergoing cardiac surgery

Tatyana S. Zabelina<sup>1</sup>, Oleg A. Grebenchikov<sup>1,2</sup>, Yuri V. Skripkin<sup>1</sup>, Andrey G. Yavorovsky<sup>3</sup>, Valery V. Likhvantsev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russian Federation

**Corresponding author.** Tatyana S. Zabelina, [tatazabelina@mail.ru](mailto:tatazabelina@mail.ru)

**Aim.** To assess whether plasma mitochondrial DNA (mtDNA) levels in the early postoperative period can predict the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ failure in patients undergoing cardiac surgery.

**Methods.** This pilot, prospective, observational, cohort study included 85 patients undergoing cardiac surgery. Plasma mtDNA levels were determined immediately after the surgery, and the development of SIRS, acute kidney injury, acute heart failure, and adult respiratory distress syndrome was assessed.

**Results.** The mtDNA levels showed good potential for predicting the development of SIRS within 1-2 days after the surgery (area under the curve = 0.74). Regarding the cut-off point, a mtDNA level of >0.54 ng/mL predicted the development of SIRS in the early postoperative period with a sensitivity of 73.7% and a specificity of 66%. The odds ratio for the development of acute kidney injury with/without SIRS was 3.4 [confidence interval (CI) = 1.27–9.08; p = 0.0149]; acute heart failure, 5.7 (CI = 2.20–14.84; p = 0.0003); and adult respiratory distress syndrome, 3.6 (CI = 1.01–11.10; p = 0.047).

**Conclusion.** The plasma mtDNA levels in the early postoperative period can be used as a predictive marker for the development of SIRS and multiple organ failure in patients undergoing cardiac surgery. Moreover, SIRS is associated with the development of acute kidney injury, acute heart failure, and adult respiratory distress syndrome.

Received 25 March 2019. Revised 3 April 2019. Accepted 8 April 2019.

**Keywords:** mitochondrial DNA; acute kidney injury; postoperative complication; systemic inflammatory response syndrome

**Funding:** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

#### ORCID ID

A.G. Yavorovsky, <https://orcid.org/0000-0001-5103-0304>

V.V. Likhvantsev, <https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

**Copyright:** © 2019 Zabelina et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License.

**How to cite:** Zabelina T.S., Grebenchikov O.A., Skripkin Yu.V., Yavorovsky A.G., Likhvantsev V.V. Plasma mitochondrial DNA level as an early marker of systemic inflammatory response syndrome and organ failure in patients undergoing cardiac surgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(1):33-41. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21688-1681-3472-2019-1-33-41>