

## ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

**БАЙМАКОВ САЙФИДДИН РИСБАЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной и факультетской хирургии Ташкентской медицинской академии, Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, 2, тел. +9 (9890)356-62-21, e-mail: bsayfiddin@yahoo.com

**АШУРМЕТОВ АБДУРАШИТ ХАМИДОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ гематологии и переливания крови Республики Узбекистан, Узбекистан, Ташкент, Яккасарайский район, ул. Спитамен, 26, тел. +9 (9871)250-89-57, e-mail: rrrh@mail.ru

**Реферат.** Выявление связи уровня свободно-клеточных ДНК с тяжестью или некоторыми особенностями течения инфекционного, воспалительного, аутоиммунного и опухолевого процессов открывает возможность использования свободно-клеточных ДНК как прогностического показателя исхода или тяжести болезни.

**Цель** — анализ современных данных по изучению информативности и практическому значению качественного и количественного изменения свободно-клеточных ДНК в крови. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций зарубежных авторов, изучены данные рандомизированных клинических и экспериментальных исследований. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что уровень циркулирующей ДНК возрастает при развитии целого ряда онкологических заболеваний, причем в различной степени, и позволяет получить данные для мониторинга эффективности лечения. Количественные параметры свободно-клеточной ДНК в определенной степени зависят от используемого метода определения и реактивов; увеличение уровней свободно-клеточной ДНК происходит в направлении от хронического до острого воспаления и далее к тяжелой инфекции и критическому состоянию, независимо от использованных реагентов; уровни свободно-клеточной ДНК коррелируют с такими клиническими параметрами, как смертность и тяжесть состояния больных, и могут служить в качестве предикторных показателей для них. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих сведений, которые должны быть проведены в различных популяциях и при различных других воспалительных состояниях и заболеваниях.

**Ключевые слова:** свободно-клеточная ДНК, онкологические заболевания, хроническое воспаление, острое воспаление, хирургические заболевания, тяжесть состояния пациентов.

**Для ссылки:** Баймаков, С.Р. Внеклеточная ДНК как возможный предиктор тяжести состояния при воспалительных хирургических заболеваниях / С.Р. Баймаков, А.Х. Ашурметов // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 5. — С.61—66.

## CELL FREE DNA AS A FEASIBLE PREDICTOR OF SEVERITY OF PATIENT'S CONDITION IN INFLAMMATORY SURGICAL DISEASES

**BAYMAKOV SAYFIDDIN R.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of surgery of Tashkent Medical Academy, Uzbekistan, 100109, Tashkent, Almazar region, Farabi str., 2, tel. +9 (9890)356-62-21, e-mail: bsayfiddin@yahoo.com

**ASHURMETOV ABDURASHID KH.**, D. Med. Sci., professor, Head research worker of Scientific Research Institute of hematology and blood transfusion of the Republic of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent, Yakkasaray region, Spitamamen str., 26, tel. +9 (9871)250-89-57, e-mail: rrrh@mail.ru

**Abstract. Aim.** Analysis of modern data on investigation of informational and practical significance of qualitative and quantitative changes of cell-free DNA in blood. **Material and methods.** Review of publications of foreign authors, the data from randomized clinical and experimental studies was examined. **Results and discussion.** It was established, that the level of circulating DNA increases in numerous oncological diseases in different levels, which allows us to get data for monitoring of treatment effectiveness. Qualitative parameters of cell-free DNA are significantly dependent on methods of determination and on the reagents. The increase of the cell-free DNA level occurs in chronic to acute inflammation and further in severe infection and critical condition independently from used reagents. The levels of cell-free DNA correlate with such clinical parameters as mortality and severity of patient condition and can be used as a predictor. **Conclusion.** It is necessary to make further investigations in order to confirm these information, which should be performed in different populations and in other inflammatory conditions and diseases.

**Key words:** cell-free DNA, oncological diseases, chronic inflammation, acute inflammation, surgical diseases, severity of patient's condition.

**For references:** Baymakov SR, Ashurmetov AKh. Cell free DNA as a feasible predictor of severity of patient's condition in inflammatory surgical diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (5): 61—66.

Открытие свободно-клеточных ДНК (скДНК) в крови предоставило возможность доступного использования источника генетического материала с фетальной ткани [1], твердых тканей опухоли [2] или трансплантированных органов [3]. Благодаря относительному удобству доступа и минимально инвазивной природе получения образца скДНК стала использоваться для упрощения процедуры длительного мониторинга течения заболевания или ответа на лечение у онкологических больных [4], в связи с чем и возник термин «жидкая биопсия» [5]. Кроме того, она стала обеспечивать безопасную альтернативу для амниоцентеза, или получения образцов хориона для предродовой диагностики [6], а также биопсии органа для обнаружения процессов отторжения после пересадки [3]. Все это стало возможным из-за обнаружения ДНК опухоли (при онкологической патологии) или ДНК плода (при беременности) в составе внеклеточной ДНК, выделенной из плазмы или сыворотки периферической крови, что позволило анализировать соответственно геном опухоли или плода, не прибегая к биопсии.

Например, установлено, что уровень циркулирующей ДНК возрастает при развитии целого ряда онкологических заболеваний [7] и в различной степени. Причем злокачественные опухоли способствуют более значительному повышению концентрации ДНК в крови, чем доброкачественные, по-видимому, из-за развития метастазов. И хотя четкой корреляции между концентрацией циркулирующей ДНК и локализацией опухоли не найдено, некоторые исследователи предлагают использовать этот показатель для дифференцированного диагноза доброкачественных и злокачественных опухолей, в частности, желудочно-кишечного происхождения.

К тому же оказалось, что анализ динамики изменения уровня циркулирующих нуклеиновых кислот, а не единичное значение их концентрации в крови позволяет получить данные для мониторинга эффективности хирургического лечения [8] и/или радио-, химио-, или гормонотерапии [7], поскольку возрастание концентрации циркулирующих ДНК дает возможность сделать заключение о прогрессировании заболевания, в частности о появлении метастазов, а уменьшение его значения — о снижении числа погибших клеток вследствие подавления развития опухоли.

Если это так, то выявление связи уровня скДНК с тяжестью или некоторыми особенностями течения инфекционного, воспалительного, аутоиммунного и опухолевого процессов открывает возможность использования скДНК как прогностического показателя исхода или тяжести болезни [9].

В последнее время стали появляться сообщения об изменении уровней циркулирующих свободно-клеточных ДНК (скДНК) при различных острых и хронических клинических патологиях. Они оказались значительно повышенными при инсультах, инфаркте миокарда, у больных с травматическими повреждениями и при сепсисе [4, 10, 11, 12, 13, 14, 15], т.е. при острых состояниях. При хронических патологиях (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ревматоидный артрит), хронических

обструктивных заболеваниях легких [16], при хроническом действии малых доз ионизирующего излучения концентрация скДНК в плазме крови была гораздо ниже.

Эти сведения дают возможность предположить, что уровень скДНК может демонстрировать подъем от легкой до значительной степени, представляя соответственно спектр воспаления от базового хронического состояния до острого шокового. В случаях точного установления, что уровни скДНК действительно колеблются вдоль континуума соответственно степени воспаления, эти данные должны значительно отличаться от доступных для измерений в кровотоке показателей таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов и цитокинов, которые трудно обнаружить при более низком спектре воспалительного процесса.

Хотя обычно приведенный диапазон для уровней скДНК у здоровых индивидуумов составляет 0—100 нг/мл [9, 15], значительные колебания концентрации скДНК, частично объясняемые применением многочисленных методов в измерении ДНК и различных единиц измерения [16], несколько сдерживают в настоящее время распространение данного показателя в практической медицине.

Отсутствие стандартизированного метода возможно является причиной не только слабой определенности пределов нормальных величин, но также и существования некоторого перекрытия в концентрации скДНК между здоровыми индивидуумами и больными [17].

Например, по данным Rainer et al. [12], использовавший метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), из-за больших колебаний нижняя граница концентрации скДНК у больных с острым венечным синдромом (1,170 GE/мл) перекрывалась с величинами того же уровня, как и измеренные у здоровых индивидуумов. Тогда как у больных в критическом состоянии с тяжелым сепсисом или септическим шоком медиана плазменной концентрации скДНК, равная 8,070 GE/mL, рассматривалась повышенной в допущении [14], что анализ сделан в той же лаборатории, тем же методом, что в настоящем анализе. Аналогично Kocsis et al. [18] сообщали, что уровни плазменной скДНК были значительно более высокими при тяжелых острых панкреатитах [медиана 989 нг/мл (149,848 GE/мл)], чем в легкой форме той же самой болезни, но соответствовали этим показателям больных с тяжелой травмой (свыше 181,000 GE/мл) [12]. В то же время при септическом шоке медиана плазменной концентрации скДНК оказалась еще выше — 3,303 нг/мл (500,454 GE/мл) [18].

С другой стороны, Okkonen et al. [19] в своих исследованиях на больных, подвергшихся механической вентиляции легких, обнаружили медиану плазменной концентрации скДНК в пределах 11,853 GE/мл, что было значительно ниже, чем данные Kocsis et al. [18].

Так, по данным анализа ряда исследований, использовавших реагент (краситель) Quant-iT для определения скДНК [20], было обнаружено, что воспаление инфекционной этиологии сопровождалось

более высокими уровнями скДНК, колеблющимися в пределах от 1,330 до 2,270 нг/мл (медиана 1,740 нг/мл), тогда как при хронических воспалениях оно колебалось от 759 до 940 нг/мл (медиана 825 нг/мл). При этом больные с инфекциями имели наивысшие уровни скДНК (3,469 и 1,659 мкг/мл соответственно среди выживших и не выживших); больные с острыми воспалительными заболеваниями оказались в середине с уровнями скДНК, колеблющимися в пределах 175—645 мкг/мл; а у больных с хроническим воспалением имелись самые низкие показатели с колебаниями от 50 до 79 мкг/мл.

Ряд исследователей использовали многочисленные характеристики больных, чтобы многократно стратифицировать свою группу анализа для выявления показателей, связанных с различиями по величинам скДНК [21]. Наиболее общий метод стратификации был по тяжести воспалительного заболевания в пределах своих анализируемых популяций, либо при наличии и без микроангиопатии [22] или тяжести ИБС [23]. В большинстве исследований сравнивались уровни скДНК, полученные в период госпитализации, между группами, переживших и не переживших сепсис [24, 25], а также по группам «болезнь» или «тяжелая болезнь» относительно контрольных групп.

Некоторые делали сравнения в различные временные точки после диагностирования сепсиса, но не находили статистически значимых различий ни в одной из четырех исследованных точек времени [11].

Учитывая корреляцию скДНК с клиническими результатами, по данным ряда исследований, оказалось возможным провести прогнозирование смертности по изменению уровней скДНК [11, 21, 24, 25]. При этом чувствительность прогнозирования смертности была в пределах от 67 до 100%, а специфичность — от 67 до 79% [21, 24]. Вместе с тем эти данные по смертности были только среди тех когорт, которые авторы смогли проанализировать для выявления прогностической величины уровня скДНК, т.е. в основном от больных с сепсисом, а в одном случае — от больных с ожогами второй степени по крайней мере 25% площади их тела. Поэтому для предсказания смертности при других воспалительных состояниях в различных популяциях необходимы дальнейшие исследования.

Кроме смертности многие авторы исследовали наличие корреляций между уровнями скДНК и тяжестью болезни. Выявлено, что высокие уровни скДНК у больных с инфекциями были связаны с септическим шоком, применением механической вентиляции, наличием редуцированного сознания, гипотензией, необходимостью введения вазопрессоров и пребывания в палатах интенсивной терапии, общей продолжительностью госпитализации, а также высокими баллами при оценке по шкалам Acute Physiology и Chronic Health Evaluation (APACHE), Pitt bacteremia, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), масштабной оценке комы Glasgow менее 15 [11, 21, 25].

В исследовании Margraf et al. [26] у больных с многочисленными травмами, выявляемый сразу после травмы и повторно через недельный срок

паттерн повышения скДНК был связан с высокими баллами по шкале Multiple Organ Dysfunction Scores.

Степень тяжести ишемической болезни сердца у больных в стадии острого воспалительного процесса, установленная по данным коронарной томографической ангиографии — степени люминального стеноза и количестве пораженных сегментов венозной артерии, числе основных неблагоприятных сердечных событий, оценке по шкалам Multi-Organ Dysfunction и Sequential Organ Failure Assessment, коррелировала с уровнями скДНК [23, 26].

Вместе с тем выявлено множество клинических показателей, с которыми не согласовывались изменения уровня скДНК. Они включали индекс массы тела, уровень систолического и диастолического давления крови, силу ладонного сжатия, почечную недостаточность в пожилом возрасте и у больных с диабетом II типа [22, 27].

Нужно заметить, что если уровни скДНК хорошо коррелируют с показателями клинических исходов, как, например, смертность и степень тяжести болезни, то корреляция скДНК с различными биомаркерами воспаления была малоубедительной.

К примеру, одним из часто используемых в научно-исследовательской и клинической практике биомаркеров острого воспаления считается С-реактивный белок, который продуцируется гепатоцитами и индуцируется цитокинами: преимущественно IL-6, а также IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Увеличение этого показателя коррелировало с увеличением уровней скДНК в половине всех случаев в статистически значимом порядке [11, 27], в остальных же случаях значимость терялась, или результаты трудно было интерпретировать из-за небольшой выборки [21, 24, 25, 26]. Дополнительно к этому там же проводились исследования корреляции между уровнями скДНК и другими воспалительными биомаркерами, как например, IL-6, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), procalcitonin и myeloperoxidase (MPO). Но здесь доказательство связи оказалось неубедительным из-за малого числа выборки и недостаточной стратификации (например, неочевидность связи между IL-6 и тяжестью воспаления, объекта выборки или метода квантификации ДНК). Кроме того, исследуемые биомаркеры могут быть нелинейно связаны с тяжестью воспалительного процесса, особенно в более низком конце его спектра.

Эти сведения демонстрируют, что изменения уровня скДНК в большей степени и более последовательно согласуются с клиническими маркерами болезни при серьезной инфекции и остром воспалении, чем при хроническом.

Известно, что клиническая картина сепсиса обуславливается патогенетическим воздействием на организм циркулирующих в крови микроорганизмов и/или микробных токсинов [26].

В таких условиях, течение заболевания и смертность являются результатом неконтролируемой активизации процессов воспаления и свертывания крови, которые ведут от микрососудистого тромбоза к последующему синдрому мультиорганной дисфункции.

По ряду сообщений, скДНК выполняет важную связующую роль между процессами врожденного иммунитета, свертывания и воспаления [26, 28, 29]. На начальном этапе активизированные микробными или воспалительными стимулами нейтрофилы освобождают сетеподобные структуры, известные как нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), которые сформированы из скДНК, гистонов и антимикробных белков [26]. Эти структуры связываются с микроорганизмами, предотвращая их распространение, и обеспечивают высокую локальную концентрацию энзимов нейтрофильных гранул для уничтожения бактерий.

Но в дальнейшем избыточное количество NETs активируют и патогенетические звенья септического процесса. В частности, скДНК инициирует основные пути коагуляции крови и запускает процесс внутрисосудистого свертывания крови [30]. Определенным подтверждением чему может служить повышение уровня скДНК у больных с тромбозами глубоких вен [28]. В целом взаимодействие скДНК с тромбоцитами, результируясь в образовании микроваскулярных тромбозов, приводит к тканевой гипоксии и эндотелиальному повреждению [28, 29].

Исходя из этого, становится ясной основа высокой дискриминативной способности изменений уровня скДНК для предсказания летальности среди больных с тяжелым сепсисом, получающих лечение в палатах интенсивной терапии [30]. Поскольку больные с более высокой плазменной концентрацией скДНК, вероятнее всего, столкнутся с серьезными осложнениями в виде дисфункции/недостаточности органов и смертью.

Как прогностический индикатор летальности среди септических больных в палатах интенсивной терапии скДНК — возможно единственный параметр, обладающий наибольшей предсказующей способностью, даже когда его комбинируют с существующими клиническими шкальными системами, такими как: MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) и APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [30].

Эти исследования указывают, что показатели скДНК коррелируют и способны предсказывать смертность, но необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих сведений, которые должны быть проведены в различных популяциях и при различных других воспалительных состояниях и заболеваниях.

Следовательно, количественные параметры скДНК в определенной степени зависят от используемого метода определения и реактивов; увеличение уровней скДНК происходит в направлении от хронического до острого воспаления и далее к тяжелой инфекции и критическому состоянию, независимо от использованных реагентов; уровни скДНК коррелируют с такими клиническими параметрами, как смертность и тяжесть состояния больных, и могут служить в качестве предикторных показателей для них.

**Прозрачность исследования.** Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Синдром кишечной недостаточ-

ности при острой кишечной непроходимости» по специальности 14.00.27 — хирургия.

**Декларация о финансовых и других взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies and Mendelian disorders: new innovative strategies / S. Hahn, L.G. Jackson, V. Kolla [et al.] // *Expert Rev. Mol. Diagn.* — 2009. — Vol. 9(6). — P.613—621.
2. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer / R. Agassi, D. Czeiger, G. Shaked [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2015. — № 143. — P.18—24.
3. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection / T.M. Snyder, K.K. Khush, H.A. Valentine, S.R. Quake // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108(15). — P. 6229—6234.
4. Current status and future potential of somatic mutation testing from circulating free DNA in patients with solid tumours / K.L. Aung, R.E. Board, G. Ellison [et al.] // *HUGO J.* — 2010. — Vol. 4(1—4). — P.11—21.
5. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood / E. Crowley, F. Di Nicolantonio, F. Loupakis, A. Bardelli // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 10(8). — P. 472—484.
6. Alfirevic, Z. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis / Z. Alfirevic, K. Sundberg, S. Brigham // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 3. — CD003252.
7. Francis, G. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the Management of Cancer / G. Francis, S. Stein // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. — № 16. — P.14122—14142.
8. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection / Kyongchol Kim, Dong Gue Shin, Min Koo Park [et al.] // *Ann. Surg. Treat. Res.* — 2014. — Vol. 86(3). — P.136—142.
9. Butt, A.N. Overview of circulating nucleic acids in plasma/serum / A.N. Butt, R. Swaminathan // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1137. — P.236—242.
10. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction / D. Antonatos, S. Patsilinos, S. Spanodimos [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1075. — P.278—281.
11. Fatal outcome in bacteremia is characterized by high plasma cell free DNA concentration and apoptotic DNA fragmentation: a prospective cohort study / R. Huttunen, T. Kuparinen, J. Jylhava [et al.] // *P. Lo. S. One.* — 2011. — Vol. 6. — P.21700.
12. Plasma DNA as a prognostic marker in trauma patients / Y.M. Lo, T.H. Rainer, L.Y. Chan [et al.] // *Clin. Chem.* — 2000. — Vol. 46. — P.319—323.
13. Cell-free DNA in the plasma of patients with systemic sclerosis / M. Mosca, T. Giuliano, G. Cuomo [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28. — P.1437—1440.
14. Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock / K. Saukkonen, P. Lakkisto, V. Pettila [et al.] // *Clin. Chem.* — 2008. — Vol. 54. — P.1000—1007.
15. Is the quantity of circulatory cell-free DNA in human plasma and serum samples associated with gender, age and frequency of blood donations? / X.Y. Zhong, S. Hahn, V. Kiefer, W. Holzgreve // *Ann. Hematol.* — 2007. — Vol. 86. — P.139—143.

16. Van der Vaart, M. Is the role of circulating DNA as a biomarker of cancer being prematurely overrated? / M. van der Vaart, P.J. Pretorius // Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 43. — P.26—36.
17. Towards standardization of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification / A.S. Devonshire, A.S. Whale, A. Gutteridge [et al.] // Ann. Bioanal. Chem. — 2014. — Vol. 406. — P.6499—6512.
18. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis / A.K. Kocsis, A. Szabolcs, P. Hofner [et al.] // Pancreatolgy. — 2009. — Vol. 9. — P.383—391.
19. Plasma cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation / M. Okkonen, P. Lakkisto, A.M. Korhonen1 [et al.] // Critical Care. — 2011. — Vol. 15. — R196.
20. Frank, M.O. Circulating Cell-Free DNA Differentiates Severity of Inflammation / M.O. Frank // Biological Research for Nursing. — 2016 (sagepub.com/journalsPermissions. nav DOI: 10.1177/1099800416642571).
21. High cell-free DNA predicts fatal outcome among Staphylococcus aureus bacteremia patients with intensive care unit treatment / E. Forsblom, J. Aittoniemi, E. Ruotsalainen [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — e87741.
22. Increased levels of extracellular DNA in plasma are associated with diabetic microangiopathy / S.L. Jeune, D. Charue, C. Baudry [et al.]. — Abstract of poster presented at the Amer. Heart Association's Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Scientific Sessions, Toronto, Canada. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2014. — May 34. — A402.
23. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state / J.I. Borissoff, I.A. Joosen, M.O. Versteyleylen [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2013. — Vol. 33. — P.2032—2040.
24. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs), a potential prognostic marker for mortality in patients with severe burn injury / J. Altrichter, S. Zedler, R. Kraft [et al.] // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. — 2010. — Vol. 36. — P.551—557.
25. Admission cell free DNA levels predict 28-day mortality in patients with severe sepsis in intensive care / A. Avriel, M. Paryente Wiessman, Y. Almog [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9. — e100514.
26. Neutrophil-derived circulating free DNA (CF-DNA/NETs): A potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis / S. Margraf, T. Logters, J. Reipen [et al.] // Shock. — 2008. — Vol. 30. — P.352—358.
27. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: The health 2000 survey / J. Jylhava, T. Lehtimaki, A. Jula [et al.] // Atherosclerosis. — 2014. — Vol. 233. — P.268—271.
28. Fuchs, T.A. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis / T.A. Fuchs, A. Brill, D.D. Wagner // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2012. — Vol. 32. — P.1777—1783.
29. Yipp, B.G. NETosis: how vital is it? / B.G. Yipp, P. Kubes // Blood. — 2013. — Vol. 122. — P.2784—2794.
30. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis / D.J. Dwivedi, L.J. Toltl, L.L. Swystun [et al.] // Crit. Care. — 2012. — Vol. 16. — P.151.

## REFERENCES

1. Agassi R, Czeiger D, Shaked G et al. Measurement of circulating cell-free DNA levels by a simple fluorescent test in patients with breast cancer. Am J Clin Pathol. 2015; 143: 18-24.
2. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 3: CD003252.
3. Altrichter J, Zedler S, Kraft R et al. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs), a potential prognostic marker for mortality in patients with severe burn injury. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2010; 36: 551–557.
4. Antonatos D, Patsilina S, Spanodimos S et al. Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1075: 278–281.
5. Aung KL, Board RE, Ellison G et al. Current status and future potential of somatic mutation testing from circulating free DNA in patients with solid tumours. HUGO J. 2010; 4 (1–4): 11–21.
6. Avriel A, Paryente Wiessman M, Almog Y et al. Admission cell free DNA levels predict 28-day mortality in patients with severe sepsis in intensive care. PLoS One. 2014; 9: e100514.
7. Borissoff JI, Joosen IA, Versteyleylen MO et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2013; 33: 2032–2040.
8. Butt AN, Swaminathan R. Overview of circulating nucleic acids in plasma/serum. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1137: 236–242.
9. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. Nat Rev Clin Oncol. 2013; 10 (8): 472–484.
10. Devonshire AS, Whale AS, Gutteridge A et al. Towards standardization of cell-free DNA measurement in plasma: controls for extraction efficiency, fragment size bias and quantification. Anal Bioanal Chem. 2014; 406: 6499–6512.
11. Dwivedi DJ, Toltl LJ, Swystun LL et al. Prognostic utility and characterization of cell-free DNA in patients with severe sepsis. Crit Care. 2012; 16: R151.
12. Francis G, Stein S. Circulating Cell-Free Tumour DNA in the Management of Cancer. Int J Mol Sci. 2015; 16, 14122-14142.
13. Frank MO. Circulating Cell-Free DNA Differentiates Severity of Inflammation. Biological Research for Nursing. 2016; sagepub.com/journalsPermissions. nav DOI: 10.1177/1099800416642571
14. Forsblom E, Aittoniemi J, Ruotsalainen E et al. High cell-free DNA predicts fatal outcome among Staphylococcus aureus bacteremia patients with intensive care unit treatment. PLoS One. 2014; 9: e87741.
15. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32: 1777–1783.
16. Hahn S, Jackson LG, Kolla V et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies and Mendelian disorders: new innovative strategies. Expert Rev Mol Diagn. 2009; 9 (6): 613–621.
17. Huttunen R, Kuparinen T, Jylhava J. 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: e21700.
18. Jeune SL, Charue D, Baudry C et al. Increased levels of extracellular DNA in plasma are associated with diabetic microangiopathy. Abstract of poster presented at the Amer Heart Association's Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology Scientific Sessions, Toronto, Canada.

- Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014, May 34; A402.
19. Jylhava J, Lehtimaki T, Jula A et al. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: The health 2000 survey. *Atherosclerosis*. 2014; 233: 268–271.
  20. Kocsis AK, Szabolcs A, Hofner P et al. Plasma concentrations of high-mobility group box protein 1, soluble receptor for advanced glycation end-products and circulating DNA in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2009; 9: 383-391.
  21. Kyongchol Kim, Dong Gue Shin, Min Koo Park et al. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection *Ann Surg Treat Res*. 2014; 86 (3): 136-142.
  22. Margraf S, Logters T, Reipen J et al. Neutrophil-derived circulating free DNA (CF-DNA/NETs): A potential prognostic marker for posttraumatic development of inflammatory second hit and sepsis. *Shock*. 2008; 30: 352–358.
  23. Mosca M, Giuliano T, Cuomo G et al. Cell-free DNA in the plasma of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2009; 28: 1437–1440.
  24. Okkonen M, Lakkisto P, Korhonen A-M et al. Plasma cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation. *Critical Care*. 2011; 15: R196.
  25. Rainer TH, Lam NY, Man CY et al. Plasma beta-globin DNA as a prognostic marker in chest pain patients. *Clin Chim Acta*. 2006; 368: 110-113.
  26. Saukkonen K, Lakkisto P, Pettila V et al. Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clin Chem*. 2008; 54: 1000-1007.
  27. Snyder TM, Khush KK, Valantine HA, Quake SR. Universal noninvasive detection of solid organ transplant rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (15): 6229–6234.
  28. Van der Vaart M, Pretorius PJ Is the role of circulating DNA as a biomarker of cancer being prematurely overrated? *Clin Biochem*. 2010; 43: 26-36.
  29. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*. 2013; 122: 2784–2794.
  30. Zhong XY, Hahn S, Kiefer V, Holzgreve W. Is the quantity of circulatory cell-free DNA in human plasma and serum samples associated with gender, age and frequency of blood donations? *Ann Hematol*. 2007; 86: 139–143.

© А.Ю. Гордеева, М.В. Ткачева, А.В. Белостоцкий, Р.А. Чилова, Р.А. Кочарян, Ю.В. Чушков, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова, 2016

УДК 616-008.9-052(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(5).66-70

## ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО ТИПА ЧЕЛОВЕКА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА

**ГОРДЕЕВА АЛЛА ЮРЬЕВНА**, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог ЛДО № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-499-248-67-29, e-mail: ostalkaaa@gmail.com

**ТКАЧЕВА МАРИЯ ВИКТОРОВНА**, врач-эндокринолог, врач УЗИ-диагностики ООО «Клиника Сесиль», Россия, 125047, Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., 13/5, e-mail: tkacheva\_m@mail.ru

**БЕЛОСТОЦКИЙ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ**, докт. мед. наук, директор «Дирекции по координации деятельности медицинских организаций» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 115280, Москва, 2-й Автозаводский проезд, 3, тел. +7-495-531-69-80 (доб. 100), +7-495-722-09-57, e-mail: belostotskyAV@zdrav.mos.ru

**ЧИЛОВА РАИСА АЛЕКСЕЕВНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, врач-акушер-гинеколог ЛДО № 1 Университетской клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-761-91-35, e-mail: rtchilova@gmail.com

**КОЧАРЯН РЕНИК АРТУРОВИЧ**, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, тел. +7-985-423-32-23, e-mail: kocharyan.renik@yandex.ru

**ЧУШКОВ ЮРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, тел. +7-926-619-15-66, e-mail: yury-chushkov@rambler.ru

**ЖУКОВА ЭЛЬВИРА ВАЛЕНТИНОВНА**, врач-акушер-гинеколог, зав. лечебно-диагностическим отделением № 1 Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-985-998-04-41, e-mail: zhukova.elvira@mail.ru

**ТРИФОНОВА НАТАЛЬЯ СИЯТОВНА**, канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог Клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, тел. +7-903-773-72-02, e-mail: trifonova.nataly@mail.ru

**Реферат.** Метаболический синдром как коморбидное заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов. **Цель** — выявить влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов и зависимость качества жизни от психоэмоционального типа больного. **Материал и методы.** Анализ отечественной и зарубежной литературы по освещению проблемы качества жизни при метаболическом синдроме. **Результаты и их обсуждение.** На основе анализа исследований последних лет представлен современный взгляд на влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациентов, а также влияние психоэмоционального типа больных на восприятие заболевания и оценку ими качества жизни, связанного с болезнью. В обзорной статье дано обоснование необходимости при лечении