

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«Карагандинский медицинский университет»**

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

**Биомаркеры повреждения кишечного барьера в прогнозировании
течения мультиорганной дисфункции**

8D10100 – Медицина

Научные консультанты
доктор медицинских наук,
профессор, Е.М. Тургунов,
PhD, А.В.Огизбаева

Зарубежный научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор, А.Злотник
(Израиль)

Актуальность исследования.

Мультиорганная дисфункция (МОД) представляет собой сложное патологическое состояние, характеризующееся одновременным нарушением функций двух или более органов, которые были спровоцированы нестабильным иммунным ответом или другими генерализованными воспалительными заболеваниями, что существенно ухудшает прогноз заболевания и повышает риск летального исхода [1]. Согласно определению Американского колледжа врачей грудной клетки (АССР) и Общества интенсивной медицины (SCCM), синдром мультиорганной дисфункции (МОД) представляет собой клиническое состояние, при котором нарушенное функционирование нескольких органов делает невозможным поддержание гомеостаза без внешнего вмешательства [2]. Такое определение было сформулировано для учета различной степени выраженности органных дисфункций, которые могут варьировать от случая к случаю, а также для отражения их патогенетической связи с прогрессирующим развитием и возникновением комплекса клинических признаков, составляющих данный синдром.

Эпидемиология тяжёлого сепсиса, который является основной причиной развития мультиорганной дисфункции, существенно различается в разных странах. Частота его случаев варьирует от 13 до 300 на 100 000 человек в год, в зависимости от региона, для тяжёлого сепсиса, и составляет 11 на 100 000 для септического шока, при этом уровень смертности может достигать 50% при тяжёлом сепсисе и 80% при септическом шоке [3]. В Европе ежегодная заболеваемость тяжёлым сепсисом колеблется от 66 до 114 случаев на 100 000 человек. В США в 2005 году распространённость тяжёлого сепсиса среди детей составила 0,89 % на 1000 человек, при этом наиболее высокая заболеваемость была зарегистрирована среди новорождённых (9,7% на 1000 человек) [4]. Мультиорганная дисфункция наблюдается у до 40% взрослых пациентов, поступающих в отделение интенсивной терапии, и у до 56% детей [3; 5]. Смертность среди таких пациентов может составлять до 50% как среди детей, так и среди взрослых. МОД является одной из ведущих причин смерти в отделениях интенсивной терапии по всему миру, его ежегодный процент смертности составляет 51% [6]. Говоря о летальном прогнозе пациентов с МОД он варьируется от 44% до 76% по всему миру, однако, это зависит от ряда факторов [7]. Если поражено от 2 до 4 органов, то смертность будет составлять от 10 до 40%, если 5 органов, то 50% и если 7 органов, то летальность будет 100% [8].

По механизму возникновения, мультиорганная дисфункция делится на два вида: первичная и вторичная. Первичная МОД возникает вследствие непосредственного повреждения органа и причина повреждения обычно легко определима. Вторичная МОД возникает как следствие синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) организма, в этом случае врожденный иммунитет неадекватно реагирует на воспаление и дает сбой, нарушая баланс

провоспалительной и противовоспалительной системы [2,9]. МОД преимущественно возникает в результате нарушенной и непропорциональной активации нейтрофилов и макрофагов [10]. Эти клетки вступают в самоподдерживающийся цикл, что приводит к неконтролируемому повреждению сосудистого эндотелия и других органов, обеспечивающих перфузию [11]. После гиперактивации нейтрофилов и макрофагов развиваются изменения на уровне микроциркуляции, митохондрий, эндотелия, эпителия, системы коагуляции и нейроэндокринной регуляции, что, вероятно, связано с молекулярными, клеточными и медиаторными нарушениями [12].

На сегодняшний день бактериальная транслокация кишечной микрофлоры считается ключевым механизмом усиленной системной воспалительной реакции, приводящей к мультиорганной дисфункции. [13].

Бактериальная транслокация кишечной микрофлоры — это проникновение кишечных бактерий через слизистую оболочку кишечника в обычно стерильные внутренние органы и ткани [14]. В условиях перемежающейся гипоксии развивается недостаточность тканевого дыхания кишечной стенки, образование избытка продуктов перекисного окисления липидов и активного кислорода, разрушает структуру кишечной стенки на молекулярном уровне и приводит к бактериальной транслокации.

Основными методами диагностики МОД являются:

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) — основана на оценке функций шести органов: дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, нервной системы и гемостаза [15, 16]; шкала mNUTRIC (modified Nutrition Risk in the Critically Ill) — оценивает риск недостаточности питания у пациентов в критическом состоянии [6,17]; шкала APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) — предназначена для оценки тяжести состояния пациента и предсказания его исхода. Она включает 12 физиологических параметров, таких как температура, артериальное давление, уровень кислорода, а также учитывает хронические заболевания [18,19]; детекция бактериальной транслокации - процесса, при котором бактерии из кишечника проникают в кровоток и другие органы, что может способствовать развитию МОД [**Error! Reference source not found.**]. Для диагностики бактериальной транслокации используются различные биомаркеры: IFAB (Intestinal Fatty Acid Binding Protein) — белок, который указывает на повреждение кишечного эпителия и повышение его проницаемости. В ряде исследований показано, что повышение концентрации I-FABP [21] в сыворотке крови или моче ассоциировано с нарушением кишечной проницаемости и может быть маркером ранней диагностики воспалительных заболеваний кишечника [22]: CD-14 -является рецептором, который «распознает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс [23]: Zonulin — белок, который регулирует проницаемость кишечной стенки. Высокий уровень Zonulin может свидетельствовать о повреждении кишечного барьера, что является одним из механизмов бактериальной транслокации [24]: LBP (Lipopolysaccharide Binding Protein) — белок,

связывающий липополисахариды, компоненты клеточной стенки бактерий. Повышенные уровни LBP могут свидетельствовать о системной реакции на бактериальную инфекцию и транслокацию [25,26]: Reg (Regenerating gene protein) является белком, который активно участвует в восстановлении эпителиальных клеток кишечника после повреждения [19].

На основании анализа статей и обзоров в базах данных публикаций Pubmed, Scopus, Web of Science можно утверждать, что значимость биомаркеров повреждения кишечного барьера (I-FAB, Zonulin, LBP, CD-14, Reg) в прогнозировании летальности пациента с МОД ранее не рассматривалось.

Научные гипотезы

Гипотеза 1: В ходе развития мультиорганной дисфункции повышается уровни биомаркеров повреждения кишечного барьера, что указывает на нарушение функции желудочно-кишечного тракта.

Гипотеза 2: Критические уровни биомаркеров повреждения кишечного барьера являются прогностическим фактором течения синдрома МОД и могут использоваться в составе модифицированной шкалы SOFA и APACHE для более точного прогноза тяжести мультиорганной дисфункции и исхода заболевания у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии.

Цель исследования

Изучение значимости биомаркеров повреждения кишечного барьера в оценке риска развития летального исхода у пациентов с мультиорганной дисфункцией.

Задачи исследования

1. Оценить динамику уровней биомаркеров повреждения кишечной барьера при синдроме мультиорганной дисфункции различного генеза.

2. Изучить корреляционную взаимосвязь между уровнями различных биомаркеров повреждения кишечного барьера с тяжестью течения синдрома мультиорганной дисфункции различного генеза.

3. На основе ROC-анализа определить критические значения биомаркеров повреждения кишечного барьера у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции различного генеза.

4. На основании расчета отношения шансов (OR) критических значений изучаемых биомаркеров оценить их прогностическую значимость в определении риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции различного генеза.

5. Разработать математическую модель прогнозирования и алгоритм расчета риска развития летального исхода у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции.

6. Модифицировать шкалу APACHE II путем ее дополнения уровнем наиболее значимых маркеров повреждения кишечного барьера с созданием WEB-калькулятора для расчета риска развития летального исхода у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции.

Научная новизна:

1. Впервые изучена взаимосвязь биомаркеров нарушения кишечного барьера со степенью тяжести течения МОД.
2. Впервые доказано, что сочетание уровня I-FABP со шкалой APACHE II повышает прогностическую способность в оценке риска летального исхода у пациентов с МОД.
3. Разработанная новая математическая модель определяет с достоверностью в 84,3% риск развития летального исхода у пациентов с мультиорганной дисфункцией.

Практическая значимость результатов

Разработанная прогностическая модель, основанная на сочетании I-FABP и шкалы APACHE II, была внедрена в клиническую практику четырёх стационаров города Караганды (Приложение А). Использование модели позволило значительно повысить точность раннего выявления пациентов с высоким риском летального исхода при MODS (точность классификации — общая точность — 84,3%, для выживших — 90,8% и для умерших — 71,3%), а также ускорить принятие клинических решений за счёт внедрения онлайн—калькулятора LOP—MODs. Модель доказала свою эффективность в условиях реанимационных отделений, обеспечив персонализированный подход к оценке тяжести состояния пациента с МОД. На основании модели был создан онлайн—калькулятор LOP MODS который доступен по QR коду и позволят быстро рассчитать риск развития летального исхода у пациентов с МОДС, исключая субъективность ошибок в расчете

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с мультиорганной дисфункцией характеризуются достоверным повышением уровней биомаркеров I-FABP, Zonulin, REG3 α , LBP, sCD14-ST по сравнению с контрольной группой, что указывает на ключевую роль нарушений кишечной проницаемости и микробной транслокации в патогенезе МОД.

2. Среди всех исследуемых маркеров, уровень I-FABP продемонстрировал наибольшую прогностическую значимость: его медианные уровни в группе МОД составили 303,10 пг/мл против 98,80 пг/мл в контрольной группе ($p < 0,001$), при этом, чувствительность составила 54,9%, специфичность 64,8%. Эти показатели позволяют рассматривать I-FABP как надёжный ранний маркер кишечного повреждения и прогноза неблагоприятного исхода у пациентов с МОД.

3. Разработанная математическая модель прогноза летального исхода на основе комбинации I-FABP и APACHE II в единой логистической модели, обеспечивает наилучшие показатели прогностической точности (общая точность — 84,3%, для выживших — 90,8% и для умерших — 71,3%) и приемлемую объяснительную способность модели (Nagelkerke $R^2=0.587$), в сравнении с использованием только шкалы APACHE II (общая точность —

81,6%, для выживших — 90,82% и для умерших — 64,4%), что позволяет более эффективно стратифицировать пациентов по уровню риска.

4. Разработанные на основе математической модели онлайн— калькулятор LOP MODs и алгоритм расчета риска летального исхода, являются эффективными и удобными инструментами для оценки риска развития летального исхода у пациентов с МОД

Внедрение в практику:

Разработанная в ходе исследования модель прогнозирования летального исхода у пациентов с мультиорганной дисфункцией, которая стала основой для онлайн-калькулятора LOP MODS, прошла апробацию и была внедрена в клиническую практику четырёх многопрофильных стационаров города Караганды (Приложении Б).

Личный вклад автора в исследования:

Автором лично проведён весь комплекс критической аналитической работы, связанной с выполнением диссертационного исследования. Самостоятельно осуществлялся отбор и включение пациентов, а также забор венозной крови для определения биомаркеров кишечного повреждения и бактериальной транслокации в 1,3,7 е сутки пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Автор выполнила полный цикл статистической обработки данных, включая проверку распределений, сравнение групп, построение ROC-кривых, логистическую регрессию, анализ взаимодействий и построение прогностических моделей с последующей валидацией. Все расчёты выполнены лично с использованием программного обеспечения IBM SPSS.23, Python3.int, EpiInfo.7, MedCalc 20.027, STATISTICA 8.0 и Microsoft Excel 2016.

По итогам работы в соавторстве с программистом разработан и зарегистрирован онлайн-калькулятор LOP MODs для расчёта риска летального исхода на основе модели I-FABP + APACHE II. На данную разработку свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 56240 от «1» апреля 2025 года.

Апробация работы:

Основные положения исследования доложены и обсуждены на: Международном биомедицинском форуме, 17-18 апреля, 2025 г., Караганды, Казахстан; VI Центрально-Азиатской международной научно-практической конференции по медицинскому образованию, 2-3 июня, 2025 г., Караганды, Казахстан; Международной конференции International Surgical Week ISW 2024, 25-29 августа 2024 г., Куала-Лумпур, Малайзия; Международной конференции 44th International Symposium on Intensive Care & Emergency Medicine (ISICEM 2025), 18-21 марта 2025 г.. Брюссель, Бельгия; Международном конгрессе «Euroanaesthesia 2025», 25-27 мая, Лиссабон,

Португалия; а также на расширенном заседании Института наук о жизни при НАО «КМУ», 31 июня 2025 г.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них: 1 статья в научном издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан; 3 публикации в международных научных изданиях, входящих в информационные базы данных Scopus с процентилем выше 35; 1 монография; 5 тезисов в материалах международных и республиканских конференций; 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 114 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, основной части (материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, 5 приложений, 13 таблиц, 39 рисунков и списка использованных источников, включающего в себя 140 источников.

Данное исследование является фрагментом научно-исследовательской работы с финансированием по гранту МНВО РК ИРН АР19677271 «Изучение взаимосвязи интраабдоминального давления, биомаркеров бактериальной транслокации и биомаркеров повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции».

Дизайн исследования, материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе четырех стационаров г. Караганды: КГП ПХВ «Областной клинической больницы», КГП ПХВ «Многопрофильной больницы №1», «Многопрофильной больницы №1» г. Караганды», КГП ПХВ «Многопрофильной больницы №3» г. Караганды», и Клиники медицинского университета НАО «Карагандинский медицинский университет» (НАО «КМУ»).

За период 2022-2023 в исследование включено 327 пациентов.

Основная группа – 227 пациентов, поступивших в ОРИТ с верифицированным синдромом мультиорганной дисфункцией различного генеза

Контрольная группа - 100 пациентов, поступивших в лечебное учреждение без признаков мультиорганной дисфункции.

В дальнейшем основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от исхода заболевания (пациенты с летальным исходом и пациенты без летального исхода).

Дизайн исследования – обсервационной когортное проспективное исследование.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с признаками МОД на фоне острой хирургической или терапевтической патологии. Для контрольной группы были отобраны пациенты с идентичными патологиями без МОД.

Критерии невключения: пациенты младше 18 лет, беременные, пациенты с ВИЧ-инфекцией.

Критерии исключения/выхода из исследования: испытуемый может быть исключен из исследования по усмотрению исследователя, если тот считает, что продолжение исследования наносит вред здоровью добровольца; решение добровольца прекратить свое участие в исследовании; несоблюдение испытуемым лечебно-охранительного режима; появление в процессе исследования критериев невключения.

Перед забором материала для исследования всем пациентам были разъяснены цели проводимого исследования, после согласия пациентов на участие в исследовании, ими было подписано информированное согласие.

Всем пациентам в условиях стационаров проводили клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования согласно клиническим протоколам ведения госпитализированных в стационар пациентов Министерства здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК). Диагностические обследования проводились в том объеме, который допустим при хирургической, гинекологической, урологической, терапевтической и др патологиях согласно протоколам МЗ РК. Для оценки состояния органов при МОД использовали шкалы SOFA и APACHE II.

Для изучения концентрации LBP, sCD14-ST, I-FABP, Zonulin, REG3 α в сыворотке крови методом иммуно-ферментного анализа (ИФА) забор венозной крови проводился медицинскими сестрами стационаров в 1-е сутки постановки МОД и на 3-е и 7-е сутки ее развития. В контрольной группе забор проводился в первый день госпитализации в стационар. Лабораторная часть выполнялась в Научно-исследовательской лаборатории Института наук о жизни (НИЛ ИНоЖ) НАО «КМУ».

Статистическая обработка результатов проведена программой STATISTICA v8.0. (StatSoft). Для каждого количественного показателя рассчитывались медиана (Me), нижний и верхний квартили (Q1-Q3), для качественных показателей – доля и частота встречаемости. Статистическая разница между значениями биомаркеров в динамике проведена с помощью Т-критерия Уилкоксона. Для установки статистических различий для количественных данных использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, для качественных показателей использовался критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления корреляционной взаимосвязи рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Для определения оптимальных пороговых значений маркеров транслокации в программе MedCalc (MedCalc Software Ltd) построены ROC-кривые (receiver operating characteristic) и определен J-индекс Юдена. Для разработки математической модели прогнозирования летального исхода в программе SPSS было рассчитано уравнение бинарной логистической регрессии с применением валидации. Построение дерева решений и тепловой карты осуществлялось с помощью программы Python. При этом $\alpha=0,05$, $1-\beta=80\%$. Статистически значимыми считались результаты при $p\text{-level}<0,05$.

Результаты.

По результатам детекции биомаркеров бактериальной транлокации и нарушения целостности кишечной стенки у пациентов в основной и контрольной группах выявлено: Среднее значение уровня пресепсина в день поступления у пациентов в основной группе – 192, то есть превышает значение пресепсина в контрольной группе на 78,1% ($p < 0.001$, $r = 0,912$). Уровень I-FABP в основной группе выше на 38,9% ($p = 0,000003$), Reg3 α — на 36,8% ($p = 0,00001$), Zonulin — на 62,2% ($p = 0,00001$), что подтверждает наличие выраженной разницы между группами. У пациентов с диагностированной МОД средний уровень LBP в первые сутки составил 2232 нг/мл, в динамике он увеличился на 28.41% ($p = 0.081$).

В динамике (сравнение маркеров на 1,3,7 дни) изменений ни в одном из маркеров в основной группе не было найдено (p -level=0,081 для LBP, p -level=0,525 для sCD14-ST, p -level=0,862 для I-FABP, p -level=0,538 для Reg3 α , p -level=0,111 для Zonulin). Кроме того, показатели по шкале SOFA были достоверно выше у умерших пациентов на 75% на 1-е и 3-и сутки (7,0 против 4,0 баллов, $p = 0,00001$) и на 133% на 7-е сутки (7,0 против 3,0 баллов, $p = 0,00001$).

Показатели по шкале SOFA были достоверно выше у умерших пациентов на 75% на 1-е и 3-и сутки (7,0 против 4,0 баллов, $p = 0,00001$) и на 133% на 7-е сутки (7,0 против 3,0 баллов, $p = 0,00001$). По шкале APACHE II разница составляла 66,7% на 1-е сутки (20,0 против 12,0, $p = 0,00001$), 110,5% на 3-и сутки (20,0 против 9,5, $p = 0,00001$) и 106,3% на 7-е сутки (16,5 против 8,0, $p = 0,00002$), что подтверждает более выраженную тяжесть состояния и худший прогноз у данной группы пациентов.

Было проведено парное сравнение каждого биомаркера с уровнем тяжести состояния пациентов, опираясь на шкалу SOFA и APACHE II: Анализ уровней биомаркеров в зависимости от степени тяжести состояния по шкале APACHE II выявил статистически значимые различия для всех исследуемых показателей (Kruskal–Wallis, $p < 0.005$). Уровни LBP1 демонстрировали достоверное увеличение с ростом тяжести MODS ($p = 0.000$): медианные значения последовательно возрастали, достигая максимума в группе тяжёлой полиорганной недостаточности. Эти данные подтверждают значимость LBP на 1-е сутки как индикатора выраженности системного воспалительного ответа и микробной транслокации. Сходную динамику продемонстрировал и маркер sCD14-ST на 1-е сутки, медианные уровни которого увеличивались параллельно возрастанию баллов APACHE II ($p = 0.000$). Минимальные значения отмечались у пациентов с лёгкой органной дисфункцией, тогда как в тяжёлой группе наблюдался максимум концентраций, что отражает активацию иммунного ответа на циркулирующие бактериальные компоненты. Уровни I-FABP на 1-е сутки, отражающие повреждение энтероцитов, также статистически значимо возрастали в зависимости от тяжести состояния ($p = 0.003$). В тяжёлой группе медианные значения превышали показатели лёгкой группы в 2–3 раза, что свидетельствует о прогрессирующем нарушении целостности кишечного эпителия и позволяет рассматривать I-FABP, как

потенциальный ранний прогностический маркер кишечной дисфункции. Аналогично, маркер REG3 α демонстрировал значимое повышение при увеличении степени тяжести MODS ($p = 0.001$): у пациентов с тяжелой полиорганной недостаточностью медианные значения превышали уровень легкой группы более чем в 2,5 раза, что может отражать компенсаторную активацию механизмов регенерации и восстановления кишечного барьера. Отдельного внимания заслуживает динамика уровней зонулина: отмечена тенденция к возрастанию концентраций от легкой к средней степени тяжести MODS с достижением пика в группе умеренной дисфункции, за которым следовало снижение значений в тяжелой группе ($p = 0.005$). Такая кривая динамика может указывать на фазовый характер ответа эпителия на повреждение: первичная гиперсекреция зонулина сменяется его истощением на фоне деструктивных процессов при тяжелых нарушениях.

Была проведена оценка показателей биомаркеров бактериальной транслокации и нарушения целостности кишечной стенки внутри основной группы среди пациентов с летальным исходом (102 человека) и без летального исхода (125 человека): у умерших пациентов с МОД уровень sCD14-ST на 1 сутки был выше на 23,05% ($p=0,043$), уровень I-FABP на 1 сутки выше на 40,13% ($p=0,004$), а на 3-е сутки на 47,79% ($p=0,018$), чем у выживших пациентов. Уровень Reg3 α на 1 сутки у умерших пациентов был выше на 40,15% ($p=0,010$), а на 3 сутки выше на 51,24% ($p= 0,049$), чем у выживших. Уровень LBP у пациентов с летальным исходом наоборот был ниже на 23,7%, чем в группе выживших ($p = 0.006$). По уровню Зонулина статистически значимых различий выявлено не было. Наиболее статистически значимое значение p уровня вышло у показателей шкал SOFA и APACHE II. У пациентов с летальным исходом средние баллы APACHE II были в два раза выше, чем в группе без летального исхода, а показатель шкалы SOFA у выживших пациентов в среднем на 4 балла ниже, чем у умерших ($p=0.000002$, $p=0.00001$).

Результат проведения ROC-анализа для выявления наиболее чувствительного биомаркера для анализа прогностической ценности в контексте летального исхода и выявлены статистически значимые пороговые значения каждого биомаркера: ROC-анализ показал значимость только для 3 биомаркеров – IFAB (чувствительность – 54,9, специфичность – 64,8), sCD14-ST (чувствительность – 37,2, специфичность – 72,9), Reg3 α (чувствительность – 60,8, специфичность – 58,4), дальнейший прогноз по развитию летального исхода в основной группе (пациенты с MODS) с учетом критических значений уровней биомаркеров проводился по данным трем биомаркерам. Статистически значимые оптимальные пороговые значения вышли у: пресепсина (sCD14-ST) >378 ($p=0.043$), I-FABP $>120,7$ ($p=0.003$) и Reg3 α ($p=0.009$) $>20,4$. Оптимальное пороговое значение у показателей шкал SOFA и APACHE II является >5 и > 15 соответственно ($p<0.0001$)

Вследствие отсутствия сильной корреляционной взаимосвязи между тремя вышеуказанными биомаркерами, расчет шансов риска развития летального исхода у пациентов с MODS по каждому маркеру

отдельно, а также при сочетании маркеров и в комбинации со шкалами SOFA и APACHE II. что при сочетании повышения I-FABP >120,7 пг/мл, Reg3α >20,4 нг/мл, sCD14-ST >378 пг/мл, а также баллов по шкале APACHE II >15 на 1 сутки развития MODS, риск развития летального исхода в 24,8 раз выше, чем при более низких уровнях маркеров и низких баллах по APACHE II. При сочетании же повышения всех трех маркеров выше критических значений и наличии баллов по шкале SOFA >5, риск развития летального исхода в 16,53 раза выше.

Для того чтобы избрать наиболее точную модель риска развития летального исхода у пациентов с мультиорганной дисфункцией с помощью шкал SOFA и APACHE II и маркеров повреждения кишечной стенки была использована бинарная логистическая регрессия, согласно которой наиболее эффективная модель в прогнозировании - APACHE II +

I-FABP (75,8% случаев верифицированы верно, AUC -0.81, p< 0,0001).

Для оценки прогностической ценности маркера кишечной проницаемости I-FABP и шкалы APACHE II была создана логистическая модель на основании данных 327 пациентов. Вероятность летального исхода (p) рассчитывалась на основе классического уравнения логистической регрессии:

$$p=1/(1+e^{-z}),$$

где e — основание натуральных логарифмов = 2,71;

$$z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + a,$$

X — значения предикторов (в нашем случае: баллы APACHE II и концентрация I-FABP в сыворотке),

b — регрессионные коэффициенты,

a — свободный член, рассчитанный в ходе анализа.

В результате моделирования было получено следующее уравнение для оценки риска:

$$z = -5,102 + 0,002 \cdot (\text{уровень I-FABP в сыворотке крови}) + 0,273 \cdot (\text{баллы по шкале APACHE II}).$$

Если значение $p < 0.5$, считается, что вероятность летального исхода низкая, и пациент, скорее всего, выживет; если $p \geq 0.5$, прогнозируется высокий риск летального исхода.

Случайное распределение с помощью ранжированной переменной позволило разделить выборку в пропорции 80/20, что соответствует 261 пациенту в обучающей подгруппе и 66 — в валидационной. По сравнению с моделью, содержащей только показатель APACHE II (с общей точностью классификации 81,6%; чувствительностью 90,82% у выживших и 64,4% у умерших), комбинированная логистическая модель с добавлением I-FABP, обученная на основной выборке, продемонстрировала улучшенные

характеристики: общая точность достигла 84,3%, чувствительность по группе выживших осталась на уровне 90,8%, а по умершим повысилась до 71,3%. Коэффициент детерминации Nagelkerke R^2 составил 0,587, что свидетельствует о приемлемом уровне объясняющей способности модели. Наиболее выраженное влияние на прогноз оказал показатель APACHE II ($\text{Exp}(B) = 1.314$, $p < 0.001$), в то время как I-FABP оказался статистически значимым, но с менее выраженным эффектом ($\text{Exp}(B) = 1.002$, $p = 0.024$).

Несмотря на хорошие показатели на этапе обучения, при валидации точность прогноза ухудшилась: чувствительность снизилась до 53,3%, точность в предсказании летальных исходов составила 40%, F1-оценка — 0.457, а площадь под ROC-кривой (AUC) — 0.733, что соответствует умеренной диагностической точности. Таким образом, хотя модель остаётся статистически значимой и демонстрирует сбалансированное соотношение чувствительности и специфичности в обучающей выборке, её обобщающая способность в валидационной выборке ограничена [27].

Для дальнейшего анализа характера взаимодействия между I-FABP и APACHE II были дополнительно применены методы дерева решений и тепловой визуализации. При построении дерева решений с минимальным размером узла, равным 20 наблюдениям, удалось выделить критически уязвимую подгруппу пациентов: при APACHE II > 15 баллов и уровне I-FABP выше 120.7 пг/мл риск летального исхода достигал 71%. Результаты теплового анализа, отображающего уровень летальности в зависимости от комбинации I-FABP и баллов APACHE II, подтверждают наличие выраженного синергического взаимодействия между предикторами: максимальный риск наблюдается в зоне, где I-FABP превышает 120-130 пг/мл, а показатели APACHE II составляют выше 15 баллов.

Этот вывод подтверждается и результатами логистической регрессии, в которой, несмотря на статистически значимое взаимодействие ($p = 0.037$), клиническая значимость оставалась минимальной ($\text{Exp}(B) = 1.000$). Применение методов визуализации, включая дерево решений и тепловую карту, позволило выявить клинически значимую зону повышенного риска, не полностью отразившуюся в рамках логистической модели.

На основе уравнения логистической модели был создан онлайн-калькулятор LOP MODS (Lethal outcome prediction of multiple organ dysfunction syndrome), в основу которой входит индивидуальный показатель состояния кишечной стенки пациента I-FABP и балл по шкале APACHE II. Калькулятор доступен с QR-кода или активной ссылки с любого электронного дивайса на котором есть доступ к интернету. LOP MODS уже внедрен в 4 медицинских учреждения г Караганды.

На основе анализа тепловой карты и дерева решений был создан алгоритм расчета риска летального исхода, где учитываются усредненные пороговые баллы I-FABP (120.7 пг/мл) и балл APACHE II (15 б). С помощью расчета отношения шансов были выявлены три группы риска пациентов в зависимости от рассчитанных показателей: если APACHE II > 15 + I-FABP > 120.7 пг/мл и APACHE II > 15 + I-FABP < 120.7 пг/мл – группа высокого

риска развития летального исхода, APACHE II <15 + I-FABP >120.7 pg/ml, группа среднего риска развития летального исхода и если APACHE II <15 + I-FABP <120.7 pg/ml – группа низкого развития летального исхода.

Выводы:

1. У пациентов с мультиорганной дисфункцией выявлено достоверное повышение концентраций биомаркеров, ассоциированных с повреждением кишечного барьера и бактериальной транслокацией. Так, медианные уровни I-FABP в основной группе превышают значений в контрольной группе в 3 раза ($p < 0.001$), sCD14-ST, LBP и Zonulin в 1.7 раз ($p < 0.001$, $p < 0.001$ и $p = 0.011$ соответственно), REG3 α больше чем в контрольной в 2.6 раз ($p < 0.001$), однако, в динамике (сравнение маркеров на 1,3,7 дни) изменений ни в одном из маркеров в основной группе не было найдено (p -level=0,081 для LBP, p -level=0,525 для sCD14-ST, p -level=0,862 для I-FABP, p -level=0,538 для Reg3 α , p -level=0,111 для Zonulin).

2. При проведении корреляционного анализа в общей выборке пациентов (включающей как больных с мультиорганной дисфункцией, так и без неё) были выявлены статистически значимые положительные связи между биомаркерами и шкалами тяжести состояния: наиболее выраженные взаимосвязи выявлены между APACHE II и SOFA, Reg3 α , sCD14-ST, LBP (сильная прямая корреляция, $r=0.771$, $r=0.360$, $r=0.474$, $r=0.400$ соответственно). Между SOFA и LBP, Reg3 α , Zon и sCD14-ST (сильная прямая корреляция, $r=0.462$, $r=0.345$, $r=0.343$, $r=0.618$ соответственно). Относительно слабая взаимосвязь была найдена между APACHE II и Zon, I-FABP (слабая прямая корреляция, $r=0.294$ и $r=0.233$ соответственно). SOFA и I-FABP (средняя прямая корреляция, $r=0.247$) Zon и Reg3 α , I-FABP (слабая прямая корреляция, $r=0.112$, $r=0.144$ соответственно). Reg3 α и I-FABP, sCD14-ST, LBP (слабая прямая корреляция, $r=0.120$, $r=0.269$, $r=0.176$ соответственно). При анализе только основной группы самые выраженные взаимосвязи выявлены между I-FABP и Zon (сильная прямая корреляция, $r=0.770$), а также между sCD14-ST и SOFA (выраженная прямая корреляция, $r=0.870$), и между REG3 α и sCD14-ST (выраженная прямая корреляция, $r=0.570$). Остальные связи носят слабый характер, в том числе обратные между SOFA и Zonulin и SOFA и LBP ($r=-0.008$ и $r=-0.180$ соответственно), а также Reg3 α и LBP ($r=-0.104$).

3. Результаты ROC-анализа подтвердили высокую дискриминативную способность изучаемых показателей. Среди всех биомаркеров наиболее высокую площадь под кривой (AUC) показал I-FABP — AUC = 0.612, чувствительность 54.9%, специфичность 84.9%, при пороговом значении > 120.7 пг/мл ($p = 0.003$). Это подтверждает его ведущую роль в оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов с МОД. Выполненная на обучающей выборке логистическая регрессия с добавлением I-FABP продемонстрировала более высокую точность классификации (общая точность — 84.3%, для выживших — 90,8% и для умерших — 71,3%) и приемлемую объяснительную способность модели (Nagelkerke R²=0.587).

4. Расчёт отношений шансов (odds ratio) показал существенный рост вероятности летального исхода с увеличением тяжести по интегральной шкале риска (Risk4grp). В частности, когда показатель АРАСНЕ II был выше 15 баллов, а I-FAVR > 120.7 пг/мл, риск развития летального исхода повышается в 15.7 раз. В случаях, когда показатель АРАСНЕ II не превышает 15 баллов, но уровень I-FAVR достигает или превышает пороговое значение (≥ 120.7 пг/мл), риск неблагоприятного исхода увеличивается в 6.6 раза ($p < 0.001$), что обосновывает выделение данной подгруппы в категорию среднего риска. Пациенты, у которых оба параметра (и АРАСНЕ II, и I-FAVR) остаются ниже критических значений, классифицируются как лица с низким риском летального исхода.

5 Разработанная на основе логистической регрессии математическая модель прогнозирования риска летального исхода, включающая уровень I-FAVR и баллы АРАСНЕ II, обеспечивает лучшую предсказательную способность (общая точность — 84.3%, для выживших — 90,8% и для умерших — 71,3%; $R^2=0.587$) в сравнении с моделью, включающей в себя только шкалу АРАСНЕ II (81,6%, 90,82%, 64,4%; R^2 соответственно)

6. Разработанный алгоритм и онлайн—калькулятор LOP MODS повышают прогностическую способность в оценке риска развития летального исхода с достоверностью 84,3%.

Список литературы:

1. Gourd N.M., Nikitas N. Multiple organ dysfunction syndrome // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 35, № 12. – P. 1564–1575.
2. Dmytriiev D. Multiple organ dysfunction syndrome: what do we know about pain management? A narrative review // *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. — 2019. — Т. 23, № 1. — С. 84–91.
3. Oz E., Salturk C., Karakurt Z., Yazicioglu Mocin O., Adiguzel N., Gungor G. и др. Risk factors for multiorgan failure and mortality in severe sepsis patients who need intensive care unit follow-up // *Tuberk Toraks*. — 2015. — Т. 63, № 3. — С. 147–157. — [PubMed].
4. Bingold T.M., Lefering R., Zacharowski K., Meybohm P., Waydhas C., Rosenberger P. и др. Individual organ failure and concomitant risk of mortality differs according to the type of admission to ICU – a retrospective study of SOFA score of 23,795 patients // *PLOS ONE*. — 2015. — Т. 10, № 8. — e0134329.
5. Arunachala S., Kumar J. mNUTRIC score in ICU mortality prediction: an emerging frontier or yet another transient trend? // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. — 2024. — Т. 28, № 5. — С. 422–423.
6. Arunachala S., Kumar J. mNUTRIC score in ICU mortality prediction: an emerging frontier or yet another transient trend? // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. — 2024. — Т. 28, № 5. — С. 422–423.
7. Zheng G., Lyu J., Huang J., Xiang D., Xie M., Zeng Q. Experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis: a narrative review // *Journal of Research in Medical Sciences*. — 2015. — Т. 20, № 2. — С. 185–195
8. Li N., Song Z., Wang J. и др. Prognostic value of natriuretic peptides in severe trauma patients with multiple organ dysfunction syndrome // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2015. — Т. 10, № 2. — С. 792–796.
9. Page R.L., O’Bryant C.L., Cheng D., Dow T.J., Ky B., Strin C.M. и др. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2016. — Т. 134, № 6. — С. e32–e69.
10. Gharib S.A., Mar D., Bomszyk K. и др. System-wide mapping of activated circuitry in experimental systemic inflammatory response syndrome // *Shock*. — 2016. — Т. 45, № 2. — С. 148–156.

11. Thiessen S.E., Van den Berghe G., Vanhorebeek I. Mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction and related defense mechanisms in critical illness-induced multiple organ failure // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. — 2017. — Т. 1863, № 10. — С. 2534–2545.
12. Wang Y.L., Shen H.H., Cheng P.Y. и др. 17-DMAG, an HSP90 inhibitor, ameliorates multiple organ dysfunction syndrome via induction of HSP70 in endotoxemic rats // *PLoS ONE*. — 2016. — Т. 11, № 5. — e0155583.
13. Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness // *Critical Care Clinics*. — 2016. — Т. 32, № 2. — С. 203–212.
14. Churpek M.M., Zdravetz F.J., Winslow C., Howell M.D., Edelson D.P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2015. — Т. 192, № 8. — С. 958–964.
15. Moreno R., Rhodes A., Piquilloud L. и др. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? // *Critical Care*. — 2023. — Т. 27, № 1. — С. 15.
16. Aperstein Y., Cohen L., Bendavid I. и др. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters // *PLoS ONE*. — 2019. — Т. 14, № 9. — e0222599.
17. Kaur H., Chandran V.P., Rashid M. и др. The significance of APACHE II as a predictor of mortality in paraquat poisoning: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Forensic and Legal Medicine*. — 2023. — Т. 97. — С. 102548.
18. Mutchmore A., Lamontagne F., Chassé M. и др. Automated APACHE II and SOFA score calculation using real-world electronic medical record data in a single center // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. — 2023. — Т. 37, № 4. — С. 1023–1033.
19. Zhang R.X., Zhang W.W., Luo Y.T., Liu G.W. An mNUTRIC-based nomogram for predicting the in-hospital death risk in patients with acute stroke // *European Journal of Clinical Nutrition*. — 2022. — Т. 76, № 10. — С. 1464–1469.
20. Potruch A., Schwartz A., Ilan Y. The role of bacterial translocation in sepsis: a new target for therapy // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. — 2022. — Т. 15. — С. 17562848221094214.
21. Doukas P., Bassett C., Krabbe H. и др. IFABP levels predict visceral malperfusion in the first hours after open thoracoabdominal aortic repair // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. — 2023. — Т. 10. — С. 1200967.
22. Huang X., Zhou Y., Sun Y., Wang Q. Intestinal fatty acid binding protein: a rising therapeutic target in lipid metabolism // *Progress in Lipid Research*. — 2022. — Т. 87. — С. 101178.

23. Ciesielska A., Ben Amor I., Kwiatkowska K. Białko CD14 jako modulator odpowiedzi zapalnej [CD14 protein as a modulator of the inflammatory response] // *Postepy Biochemii*. — 2024. — Т. 69, № 4. — С. 274–282. — Polish.
24. Marino M., Mignozzi S., Michels K.B. и др. Serum zonulin and colorectal cancer risk // *Scientific Reports*. — 2024. — Т. 14, № 1. — С. 28171.
25. Meng L., Song Z., Liu A. и др. Effects of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) single nucleotide polymorphism (SNP) in infections, inflammatory diseases, metabolic disorders and cancers // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — Т. 12. — С. 681810.
26. Turgunov Y., Ogizbayeva A., Akhmaltdinova L. и др. Lipopolysaccharide-binding protein as a risk factor for development of infectious and inflammatory postsurgical complications in colorectal cancer patients // *Contemporary Oncology (Poznan)*. — 2021. — Т. 25, № 3. — С. 198–203.
27. Огизбаева А. В., Тургунов Е. М., Асамиданова С. Г. Биомаркеры бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки в прогнозировании исходов при синдроме мультиорганной дисфункции. Монография / ТОО «Типография АРКО», 2025. — 87 с.