

КеАҚ
«Қарағанды медициналық университеті»

АННОТАЦИЯ

Философия докторы ғылыми дәрежесін алу үшін диссертациялық жұмыстың
**Көп ағзалы дисфункцияның ағымын болжаудағы ішек тосқауылының
зақымдануының биомаркерлері**
8D10100 – Медицина

Ғылыми кеңесшілер
медицина ғылымдарының докторы,
профессор Е.М. Тургунов,
PhD, А.В. Оғызбаева

Шетелдік ғылыми кеңесші
медицина ғылымдарының докторы,
профессор А. Злотник
(Израиль)

Қарағанды, 2025 жыл

Зерттеудің өзектілігі

Көп мүшелі дисфункция (КМД) – бұл екі немесе одан да көп мүшенің қызметінің бұзылуымен сипатталатын күрделі патологиялық жағдай. Ол тұрақсыз иммундық жауап немесе басқа да жалпы қабыну процестері нәтижесінде дамиды, бұл аурудың болжамын едәуір нашарлатып, өлім қаупін арттырады [1]. Америка Құрама Штаттарының кеуде қуысы дәрігерлері колледжі (АССР) мен Реаниматология қоғамының (SCCM) анықтамасы бойынша, көп мүшелі дисфункция синдромы (КМД) – бұл бірнеше мүшенің қызметі бұзылып, ағзаның гомеостазын сыртқы араласусыз сақтау мүмкін болмайтын клиникалық жағдай [2]. Бұл анықтама әртүрлі дәрежедегі мүшелік дисфункцияны ескеру үшін жасалған және олардың патогенетикалық байланысын, сондай-ақ осы синдромды құрайтын клиникалық белгілер кешенінің дамуын көрсету үшін қажет.

Көп мүшелі дисфункцияның басты себебі болып табылатын ауыр сепсис эпидемиологиясы әр елде әртүрлі. Ауыр сепсис жағдайларының жиілігі аймаққа байланысты жылына 100 000 адамға 13-тен 300-ге дейін, ал септикалық шок үшін 11-ге дейін жетеді, ал өлім деңгейі ауыр сепсисте 50%-ға, ал септикалық шокта 80%-ға дейін жетуі мүмкін [3]. Еуропада ауыр сепсиспен сырқаттанушылық жыл сайын 100 000 адамға шаққанда 66-дан 114-ке дейін ауытқиды. 2005 жылы АҚШ-та балалар арасында ауыр сепсис таралуы 0,89% (1000 балаға шаққанда) құрады, ал ең жоғары көрсеткіш жаңа туғандар арасында тіркелген – 9,7% (1000 балаға) [4]. Көп мүшелі дисфункция жансақтау бөлімдеріне түскен ересектердің 40%-на дейін, ал балалардың 56%-на дейін байқалады [3; 5]. Мұндай науқастар арасындағы өлім-жітім деңгейі ересектер мен балаларда 50%-ға дейін жетуі мүмкін. КМД әлемнің барлық елдерінде жансақтау бөлімдеріндегі өлімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады және жыл сайынғы өлім деңгейі 51%-ды құрайды [6]. КМД бар науқастар арасындағы өлім-жітім болжамы әлем бойынша 44%-дан 76%-ға дейін өзгеріп отырады және бұл көптеген факторларға байланысты [7]. Егер 2-4 мүше зақымданса, өлім-жітім 10-40%, 5 мүше – 50%, ал 7 мүше болса – өлім 100% болады [8].

Пайда болу механизміне байланысты көп мүшелі дисфункция бастапқы және қайталама болып бөлінеді. Бастапқы КМД – бұл тікелей мүше зақымдануының салдары және оның себебін анықтау, әдетте, оңай. Қайталама КМД – бұл ағзаның жүйелік қабыну жауабы синдромының (SIRS) нәтижесінде пайда болады, бұл кезде туа біткен иммундық жүйе қабынуға сәйкес келмейтін реакция береді, провоспалительный және противовоспалительный жүйелер арасындағы тепе-теңдікті бұзады [2,9]. КМД, негізінен, нейтрофилдер мен макрофагтардың бұзылған және шамадан тыс белсенділенуінен туындайды [10]. Бұл жасушалар өзін-өзі қолдайтын циклге түсіп, қан тамырларының эндотелийіне және перфузияны қамтамасыз ететін басқа мүшелерге бақыландыратын зақым келтіреді [11]. Нейтрофилдер мен макрофагтардың

гиперактивациясынан кейін микроциркуляция, митохондрия, эндотелий, эпителий, қан ұю жүйесі және нейроэндокриндік реттеу деңгейінде өзгерістер пайда болады, бұл, мүмкін, молекулалық, жасушалық және медиаторлық бұзылыстармен байланысты [12].

Қазіргі таңда ішек микрофлорасының бактериалдық транслокациясы – көп мүшелі дисфункцияға әкелетін күшейтілген жүйелік қабыну реакциясының негізгі механизмі болып саналады [13]. Ішек микрофлорасының бактериалдық транслокациясы – бұл ішек бактерияларының ішек шырышты қабаты арқылы өтіп, әдетте стерильді болатын ішкі мүшелер мен тіндерге енуі [14]. Айнымалы гипоксия жағдайында ішек қабырғасының тіндік тыныс алу жеткіліксіздігі дамиды, бұл липидтердің тотығуы және белсенді оттегі өнімдерінің артық түзілуіне әкеледі, нәтижесінде ішек қабырғасының молекулалық құрылымы бұзылып, бактериалдық транслокация жүреді.

КМД диагностикасының негізгі әдістері:

Кезеңдік ағзалық жетіспеушілік бағалау шкаласы (SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*) — бұл шкала тыныс алу, жүрек-қантамыр, бауыр, бүйрек, жүйке жүйесі және гемостаз секілді алты ағзаның қызметін бағалауға негізделген [15, 16].

mNUTRIC шкаласы (*modified Nutrition Risk in the Critically Ill*) — ауыр халдегі науқастардағы тамақтану жеткіліксіздігі қаупін бағалауға арналған [6, 17].

APACHE II шкаласы (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) — науқастың жағдайының ауырлығын және болжамды нәтижесін бағалау үшін қолданылады. Бұл шкала дене температурасы, артериялық қысым, оттегі деңгейі сияқты 12 физиологиялық параметрді, сондай-ақ созылмалы ауруларды ескереді [18, 19].

Бактериялық транслокацияны анықтау — бұл ішек бактерияларының қан ағымына және басқа ағзаларға өтіп, КМД дамуына ықпал ету процесі [20].

Бактериялық транслокацияны диагностикалау үшін әртүрлі **биомаркерлер** қолданылады:

1. **I-FABP** (*Intestinal Fatty Acid Binding Protein*) — ішек эпителийінің зақымдануы мен оның өткізгіштігінің жоғарылауын көрсететін ақуыз. Бірқатар зерттеулерде I-FABP деңгейінің қанда немесе зәрде жоғарылауы ішек өткізгіштігінің бұзылуымен және ішектің қабыну ауруларын ерте диагностикалаудың маркері ретінде байланысты екені көрсетілген [21, 22].

2. **CD-14** — бұл рецептор, ол инфекциялық бактериялардың болуын «танып», бейспецификалық иммундық жүйені және онымен байланысты қабыну процесін іске қосады [23].
3. **Zonulin** — ішек қабырғасының өткізгіштігін реттейтін ақуыз. Zonulin деңгейінің жоғары болуы ішек тосқауылының зақымдануын көрсетеді, бұл бактериялық транслокацияның негізгі механизмдерінің бірі болып табылады [24].
4. **LBP** (*Lipopolysaccharide Binding Protein*) — бактериялардың жасуша қабырғасының компоненттері — липополисахаридтермен байланысатын ақуыз. LBP деңгейінің жоғарылауы бактериялық инфекция мен транслокацияға ағзаның жүйелік жауабын көрсетуі мүмкін [25, 26].
5. **Reg** (*Regenerating gene protein*) — ішек эпителий жасушалары зақымданғаннан кейін олардың қайта қалпына келуіне белсенді қатысатын ақуыз [19].

PubMed, Scopus, Web of Science деректер базаларындағы мақалалар мен шолуларды талдау негізінде, ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлерінің (I-FABP, Zonulin, LBP, CD-14, Reg) көп мүшелі дисфункциясы бар науқастардың өлімін болжаудағы маңыздылығы бұрын-соңды зерттелмеген деген қорытынды жасауға болады.

Ғылыми гипотезалар

Гипотеза 1: Көп мүшелі дисфункция дамуы барысында ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлерінің деңгейі жоғарылайды, бұл асқазан-ішек жолының қызметінің бұзылғанын көрсетеді.

Гипотеза 2: Ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлерінің сыни деңгейлері КМД синдромының ағымын болжаушы фактор болып табылады және оларды модификацияланған **SOFA** және **APACHE** шкалаларының құрамында қолдану мультиорганды дисфункция ауырлығы мен аурудың нәтижесін дәлірек болжауға мүмкіндік береді.

Зерттеудің мақсаты

Көп мүшелі дисфункциясы бар науқастарда өлім қаупін бағалауда ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлерінің маңыздылығын зерттеу.

Зерттеудің міндеттері

1. Әртүрлі генезді көп мүшелі дисфункция синдромында ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлері деңгейлерінің динамикасын бағалау.

2. Әртүрлі генезді КМД синдромының ауырлығы мен ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлері деңгейлері арасындағы корреляциялық байланысты зерттеу.
3. ROC-талдау негізінде әртүрлі генезді КМД синдромы бар науқастарда ішек тосқауылының зақымдану биомаркерлерінің сыни мәндерін анықтау.
4. Зерттелетін биомаркерлердің сыни мәндерінің **шанс қатынасын (OR)** есептеу арқылы олардың қолайсыз нәтижелердің даму қаупін болжаудағы маңыздылығын бағалау.
5. Көп мүшелі дисфункция синдромы бар науқастарда өлім қаупін болжау үшін математикалық модель мен қауіп-қатерді есептеу алгоритмін әзірлеу.
6. Ішек тосқауылының ең маңызды зақымдану маркерлері деңгейлерін **APACHE II** шкаласына қосу арқылы оны модификациялау және **WEB-калькулятор** жасау.

Ғылыми жаңалығы

1. Ішек тосқауылының бұзылу биомаркерлері мен көп мүшелі дисфункция ауырлығы арасындағы байланыс алғаш рет зерттелді.
2. **I-FABP** деңгейін **APACHE II** шкаласымен біріктіру КМД бар науқастарда өлім қаупін бағалаудың болжамдық мүмкіндігін арттыратыны алғаш рет дәлелденді.
3. Жаңа әзірленген математикалық модель көп мүшелі дисфункциясы бар науқастарда өлім қаупін **84,3% дәлдікпен** болжайды.

Нәтижелердің практикалық маңыздылығы

I-FABP деңгейі мен **APACHE II** шкаласының үйлесімі негізінде жасалған болжамдық модель Қарағанды қаласының төрт стационарында клиникалық практикаға енгізілді (*Қосымша А*). Модельді қолдану көп мүшелі дисфункция синдромы (КМД) бар науқастардың арасында өлім қаупі жоғары пациенттерді ерте анықтау дәлдігін айтарлықтай арттырды (классификация дәлдігі: жалпы — **84,3%**, тірі қалғандар үшін — **90,8%**, қайтыс болғандар үшін — **71,3%**), сонымен қатар клиникалық шешім қабылдау үдерісін жылдамдатты, бұл **LOP-MODs онлайн калькуляторының** енгізілуінің арқасында мүмкін болды.

Модель реанимация бөлімшелерінің жағдайында өзінің тиімділігін дәлелдеп, КМД бар науқастардың жағдайының ауырлығын бағалауда **жекелендірілген тәсілді** қамтамасыз етті. Модель негізінде әзірленген **LOP MODS онлайн калькуляторы QR-код** арқылы қолжетімді және КМД синдромы бар науқастарда өлім қаупін жылдам есептеуге мүмкіндік береді, бұл есептеулердегі субъективті қателіктерді болдырмайды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар:

1. Көп мүшелі дисфункциясы бар науқастарда **I-FABP, Zonulin, REG3a, LBP, sCD14-ST** биомаркерлерінің деңгейі бақылау тобымен салыстырғанда сенімді түрде жоғарылаған, бұл **ішек өткізгіштігінің бұзылуы мен микробтық транслокацияның КМД патогенезіндегі маңызды рөлін** көрсетеді.
2. Зерттелген барлық маркерлер арасында **I-FABP** деңгейі ең жоғары болжамдық маңыздылық көрсетті: КМД тобында медианалық деңгейі **303,10 пг/мл**, ал бақылау тобында — **98,80 пг/мл** болды ($p < 0,001$). Бұл ретте сезімталдық — **54,9%**, ерекшелік — **64,8%**. Бұл көрсеткіштер **I-FABP-ті ішек зақымдануы мен жағымсыз нәтижелердің ерте маркері** ретінде сенімді пайдалануға мүмкіндік береді.
3. **I-FABP + APACHE II** комбинациясына негізделген логистикалық модель **өлім қаупін болжауда ең жоғары дәлдікке** қол жеткізді:
 - a) **Жалпы дәлдік — 84,3%**,
 - b) **Тірі қалғандар үшін — 90,8%**,
 - c) **Қайтыс болғандар үшін — 71,3%**,
 - d) Модельдің түсіндіру қабілеті (Nagelkerke R^2) — **0.587**. Бұл тек **APACHE II** шкаласын қолданумен салыстырғанда (жалпы дәлдік — 81,6%, қайтыс болғандар үшін — 64,4%) анағұрлым тиімді стратификацияны қамтамасыз етеді.
4. Математикалық модель негізінде жасалған **LOP MODS онлайн-калькуляторы мен өлім қаупін есептеу алгоритмі** — КМД бар науқастарда өлім қаупін бағалаудың **тиімді және ыңғайлы құралдары** болып табылады.

Практикаға енгізілуі:

Көп мүшелі дисфункциясы бар науқастарда өлім қаупін болжауға арналған зерттеу барысында жасалған модель негізінде әзірленген **LOP MODS онлайн калькуляторы** апробациядан өтіп, Қарағанды қаласының төрт көпбейінді стационарында клиникалық практикаға енгізілді.

Зерттеудегі автордың жеке үлесі:

Автор диссертациялық зерттеуге байланысты барлық **сыни-аналитикалық жұмысты өз бетінше** орындады. Пациенттерді **іріктеу және енгізу, сондай-ақ реанимация және қарқынды терапия бөлімінде 1, 3 және 7 тәулікте** ішек зақымдану және бактериялық транслокация биомаркерлерін анықтау үшін **веналық қан алу жұмыстарын жеке өзі** жүзеге асырды.

Автор деректердің **толық статистикалық өңдеу циклін** орындады:

1. үлестірімдерді тексеру,
2. топтар арасындағы салыстыру,

3. ROC-қисықтарын құрастыру,
4. логистикалық регрессия,
5. өзара әрекеттестіктерді талдау және
6. болжамдық модельдерді құру және валидациялау.

Барлық есептеулер келесі бағдарламалар көмегімен **жеке өзі** орындалды: **IBM SPSS 23, Python 3, EpiInfo 7, MedCalc 20.027, STATISTICA 8.0, Microsoft Excel 2016.**

Зерттеу нәтижесінде автор **бағдарламашымен бірлесе отырып I-FABP + APACHE II** негізіндегі өлім қаупін есептеуге арналған **LOP MODS онлайн калькуляторын** әзірлеп, тіркеді. Бұл әзірleme Қазақстан Республикасының авторлық құқық объектілерінің мемлекеттік тізіліміне енгізілді — **№56240, 2025 жылғы 1 сәуір.**

Жұмыстың апробациясы:

Зерттеудің негізгі тұжырымдары келесі ғылыми форумдар мен конференцияларда баяндалып, талқыланды:

- a) Халықаралық биомедициналық форум, 17-18 сәуір 2025 ж., Қарағанды, Қазақстан;
- b) VI Орталық Азия халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы медициналық білім беру мәселелері бойынша, 2-3 маусым 2025 ж., Қарағанды, Қазақстан;
- c) International Surgical Week (ISW) 2024 халықаралық конференциясы, 25-29 тамыз 2024 ж., Куала-Лумпур, Малайзия;
- d) 44-ші Халықаралық симпозиум on Intensive Care & Emergency Medicine (ISICEM 2025), 18-21 наурыз 2025 ж., Брюссель, Бельгия;
- e) Euroanaesthesia 2025 халықаралық конгресі, 25-27 мамыр 2025 ж., Лиссабон, Португалия;
- f) сондай-ақ, КеАҚ «Қарағанды медицина университеті» Өмір ғылымдары институтының кеңейтілген отырысында, 31 маусым 2025 ж.

Жарияланымдар:

Диссертация тақырыбы бойынша 12 ғылыми еңбек жарық көрді, оның ішінде:

- a) 1 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған ғылыми журналда;
- b) 3 мақала Scopus дерекқорына кіретін халықаралық ғылыми басылымдарда, 35-тен жоғары процентиімен;
- c) 1 монография;

- d) 5 тезис халықаралық және республикалық конференция материалдарында;
- e) 2 ғылыми авторлық құқықпен қорғалатын объектілердің мемлекеттік тізілімінде тіркелген куәлік.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертацияда 114 бет машинопис мәтіні бар, оның құрамына кіреді:

- Кіріспе,
- Әдеби шолу,
- Негізгі бөлім (зерттеу материалдары мен әдістері, зерттеу нәтижелері),
 - Қорытынды,
 - 5 қосымша,
 - 13 кесте,
 - 39 сурет және
 - 140 дереккөзден тұратын пайдаланылған әдебиеттер тізімі.

Зерттеудің қаржыландырылуы:

Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы МНВО грантының ИРН АР19677271 нөмірімен қаржыландырылатын ғылыми-зерттеу жұмысының бір бөлігі болып табылады: «Көп мүшелі дисфункция синдромы кезінде іш қуысының ішкі қысымы, бактериялық транслокация биомаркерлері және ішек қабырғасының зақымдану биомаркерлерінің өзара байланысын зерттеу».

Зерттеу дизайны, материалдар және зерттеу әдістері

Зерттеу Қарағанды қаласының төрт стационарында жүргізілді: Қарағанды облыстық клиникалық ауруханасы, Қарағанды қаласының №1 көпбейінді ауруханасы, Қарағанды қаласының №3 көпбейінді ауруханасы және Қарағанды медициналық университетінің клиникасы (КеАҚ «ҚМУ»). 2022-2023 жылдар аралығында зерттеуге 327 пациент қамтылды. Негізгі топқа әртүрлі генезистік мультиоргандық дисфункция синдромы расталған 227 пациент кірді, ал бақылау тобына мультиоргандық дисфункция белгілері жоқ 100 пациент енді. Негізгі топ кейіннен аурудың нәтижесіне қарай (өліммен аяқталғандар және аман қалғандар) екі кіші топқа бөлінді. Зерттеу дизайны – обсервациялық когорталық проспективті зерттеу.

Қосу критерийлеріне 18 жастан асқан, жедел хирургиялық немесе терапиялық патология фондында МОД белгілері бар пациенттер кірді, ал бақылау тобына МОД белгілері жоқ, бірақ ұқсас патологиялары бар пациенттер таңдалды.

Қосу критерийлеріне жатпайтындар – 18 жастан кіші пациенттер, жүкті әйелдер және ВИЧ инфекциясы барлар. Зерттеуден шығару критерийлері – зерттеушінің шешімі бойынша ерікті қатысушының денсаулығына зиян келуі ықтималдығы болғанда, қатысушының зерттеуге қатысудан бас тартуы, емдік тәртіпті сақтамауы немесе зерттеу барысында қоспа критерийлерінің пайда болуы. Материал алу алдында барлық пациенттерге зерттеудің мақсаты түсіндіріліп, олардан келісім алынды. Стационарларда пациенттерге клиникалық, аспаптық және лабораториялық зерттеулер жүргізілді, бұл Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігінің клиникалық протоколдарына сәйкес болды. Диагностикалық зерттеулер хирургиялық, гинекологиялық, урологиялық, терапевтік және басқа патологияларға қатысты рұқсат етілген көлемде жүргізілді. МОД кезіндегі ағзалардың жағдайын бағалау үшін SOFA және APACHE II шкалалары қолданылды. LBP, sCD14-ST, I-FABP, Zonulin, REG3 α концентрацияларын зерттеу үшін иммундыферменттік анализ (ИФА) әдісі пайдаланылды; веноздық қан алу МОД басталған бірінші, үшінші және жетінші күндері жүргізілді. Бақылау тобында қан алу стационарға қабылданған алғашқы күні жүзеге асырылды. Лабораториялық зерттеулер Қарағанды медициналық университетінің Өмір ғылымдары институтының ғылыми-зерттеу зертханасында (НИЛ ИНоЖ) орындалды.

Нәтижелердің статистикалық өңделуі STATISTICA v8.0 (StatSoft) бағдарламасында жүргізілді. Әрбір сандық көрсеткіш үшін медиана (Me), төменгі және жоғарғы квантильдер (Q1-Q3), сапалық көрсеткіштер үшін пайыздық қатынастар есептелді. Биомаркерлердің динамикасындағы статистикалық айырмашылықтарды анықтау үшін Уилкоксонның T-критерийі қолданылды. Сандық деректер арасындағы статистикалық айырмашылықтарды анықтау мақсатында Манн-Уитни непараметрлік критерийі, ал сапалық көрсеткіштер үшін Пирсонның хи-квадрат және Фишердің дәл критерийлері қолданылды. Корреляциялық байланыстарды анықтау үшін Спирмен корреляция коэффициенті есептелді. Транслокация маркерлерінің оңтайлы шекті мәндерін анықтау үшін MedCalc бағдарламасында ROC-кривые (қабылдаушы оператор сипаттамасы) салынып, Юденнің J-инденсі есептелді. Летальды нәтижені болжау үшін SPSS бағдарламасында бинарлы логистикалық регрессия теңдеуі құрастырылып, валидация жүргізілді. Шешім ағашы және жылу картасы Python бағдарламасында жасалды. Статистикалық маңызды нәтиже ретінде p-мәдени 0,05-тен аз болған кезде қабылданды, $\alpha=0,05$, $1-\beta=80\%$ деңгейлері қолданылды.

Нәтижелері.

Негізгі және бақылау топтарындағы науқастарда бактериялық транслокация және ішек қабырғасының бүтіндігінің бұзылуы бойынша биомаркерлерді анықтау нәтижесінде мынадай фактілер анықталды: негізгі

топтағы науқастардың қабылдау күніндегі пресепсин деңгейінің орташа мәні 192 болды, яғни бақылау тобындағыға қарағанда 78,1%-ға жоғары ($p < 0,001$, $r = 0,912$). I-FABP деңгейі негізгі топта 38,9%-ға ($p = 0,000003$), Reg3 α — 36,8%-ға ($p = 0,00001$), Zonulin — 62,2%-ға ($p = 0,00001$) жоғары болып, топтар арасында айқын айырмашылықты растады. Мультиоргандық дисфункция диагнозы қойылған науқастарда LBP деңгейінің алғашқы тәуліктегі орташа мәні 2232 нг/мл болып, динамикада 28,41%-ға өсті ($p = 0,081$).

Негізгі топтағы биомаркерлердің 1, 3 және 7-ші күндердегі деңгейлерін салыстырғанда өзгерістер байқалмады (LBP үшін $p = 0,081$, sCD14-ST үшін $p = 0,525$, I-FABP үшін $p = 0,862$, Reg3 α үшін $p = 0,538$, Zonulin үшін $p = 0,111$). Сонымен қатар, SOFA шкаласы бойынша өліммен аяқталған науқастарда 1 және 3-ші күндерде 75% жоғары көрсеткіш байқалды (7,0-ден 4,0-ге дейін, $p = 0,00001$), ал 7-ші күні 133% жоғары болды (7,0-ден 3,0-ге дейін, $p = 0,00001$).

APACHE II шкаласы бойынша айырмашылық 1-ші күні 66,7% (20,0-ден 12,0-ге дейін, $p = 0,00001$), 3-ші күні 110,5% (20,0-ден 9,5-ке дейін, $p = 0,00001$) және 7-ші күні 106,3% (16,5-тен 8,0-ге дейін, $p = 0,00002$) болды, бұл пациенттердің жағдайының ауырлығын және болжамының нашарлығын растайды.

Әрбір биомаркердің науқастардың жағдайының ауырлығына (SOFA және APACHE II шкалалары бойынша) сәйкес салыстырмасы жүргізілді. APACHE II шкаласы бойынша биомаркерлер деңгейлерінің анализі барлық зерттелген көрсеткіштер үшін статистикалық маңызды айырмашылықтарды көрсетті (Kruskal–Wallis, $p < 0,005$). LBP1 деңгейі MODS ауырлығының артуымен статистикалық мағыналы өсті ($p = 0,000$), медианалық мәндер біртіндеп ұлғайып, ауыр полиоргандық жеткіліксіздік тобына жетті. Бұл деректер LBP деңгейінің MODS-тің жүйелі қабыну реакциясының және микробтық транслокацияның көрсеткіші ретінде маңызды екенін растайды. sCD14-ST маркері де 1-ші күні ұқсас динамика көрсетті, APACHE II балдарының көтерілуімен оның медианалық деңгейлері артты ($p = 0,000$). Ең төменгі мәндер жеңіл органдық дисфункциясы бар науқастарда байқалды, ал ауыр топта концентрация максимумына жетті, бұл иммундық жауаптың бактериялық компоненттерге активациясын көрсетеді. I-FABP деңгейі 1-ші күні, энтероциттердің зақымдануын көрсететін, жағдайдың ауырлығына сәйкес статистикалық маңызды өсті ($p = 0,003$). Ауыр топта оның медианалық мәндері жеңіл топқа қарағанда 2-3 есе жоғары болды, бұл ішек эпителийінің бүтіндігінің бұзылуының прогрессін білдіреді және I-FABP-ны ішек дисфункциясының ерте болжамды маркері ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. REG3 α маркері де MODS ауырлығының артуымен маңызды өсті ($p = 0,001$), ауыр полиоргандық жеткіліксіздігі бар науқастарда оның медианалық мәні жеңіл топтан 2,5 есе жоғары болды, бұл ішек барьерінің регенерациясы мен қалпына келу механизмдерінің активациясын көрсетуі мүмкін. Zonulin деңгейінің динамикасы ерекше назар аудартады: MODS жеңіл

дәрежесінен орташаға дейін концентрацияның өсу тенденциясы байқалып, орташа дисфункция тобына жеткеннен кейін төмендеді ($p=0,005$). Мұндай динамика эпителийдің зақымдануға фазалық жауап беруін көрсетеді: бастапқыда zonulin гиперсекрециясы байқалып, кейін ауыр бұзылыстар кезінде оның қоректенуі таусылады.

Негізгі топ ішінде өліммен аяқталған (102 адам) және аман қалған (125 адам) пациенттер арасында бактериялық транслокация және ішек қабырғасының бүтіндігінің бұзылу биомаркерлерінің деңгейлері бағаланды. Өліммен аяқталған науқастарда sCD14-ST деңгейі 1-ші күні 23,05%-ға жоғары болды ($p=0,043$), I-FABP деңгейі 1-ші күні 40,13%-ға ($p=0,004$), 3-ші күні 47,79%-ға ($p=0,018$) жоғары болды. Reg3 α деңгейі 1-ші күні 40,15%-ға ($p=0,010$), 3-ші күні 51,24%-ға ($p=0,049$) жоғары болды. Ал LBP деңгейі өліммен аяқталған пациенттерде аман қалғандарға қарағанда 23,7%-ға төмен болды ($p=0,006$). Zonulin деңгейі бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталмады. SOFA және APACHE II шкалаларының көрсеткіштері статистикалық түрде ең маңызды болды: өліммен аяқталған науқастарда APACHE II орташа баллдары аман қалғандарға қарағанда екі есе жоғары, ал SOFA көрсеткіші аман қалғандарда орташа есеппен 4 баллға төмен болды ($p=0,000002$, $p=0,00001$).

ROC-талдаудың нәтижесі бойынша өліммен аяқталу контекстінде болжамдық маңыздылығын анықтау үшін ең сезімтал биомаркерлер анықталды және әрбір биомаркер үшін статистикалық мағыналы шекті мәндер белгіленді: ROC-талдау тек үш биомаркердің маңызды екенін көрсетті – I-FABP (сезімталдық – 54,9%, ерекшелік – 64,8%), sCD14-ST (сезімталдық – 37,2%, ерекшелік – 72,9%) және Reg3 α (сезімталдық – 60,8%, ерекшелік – 58,4%). Негізгі топтағы (MODS-пен науқастар) өліммен аяқталу болжамы осы үш биомаркердің критикалық деңгейлеріне негізделді. Статистикалық мағыналы оптималды шекті мәндер мыналар болды: пресепсин (sCD14-ST) >378 ($p=0,043$), I-FABP $>120,7$ ($p=0,003$) және Reg3 α $>20,4$ ($p=0,009$). SOFA және APACHE II шкалалары үшін оптималды шекті мәндер сәйкесінше >5 және >15 болды ($p<0,0001$).

Үш аталған биомаркер арасында күшті корреляциялық байланыс болмағандықтан, MODS-пен науқастардағы өлімге әкелетін қауіп ықтималдығы әр маркер бойынша жеке есептелді, сондай-ақ маркерлердің комбинациясы мен SOFA және APACHE II шкалаларымен бірге қаралды. Нәтижесінде, I-FABP $>120,7$ пг/мл, Reg3 α $>20,4$ нг/мл, sCD14-ST >378 пг/мл деңгейлерінің жоғарылауы және APACHE II шкаласындағы балл >15 болған жағдайда MODS дамуының 1-ші күні өлім қаупі маркерлер деңгейі төмен және APACHE II баллы аз науқастарға қарағанда 24,8 есе жоғары болды. Ал үш маркердің де критикалық деңгейден жоғары болуы және SOFA шкаласындағы балл >5 болған кезде өлім қаупі 16,53 есе артты.

MODS-пен науқастарда өлім қаупінің ең дәл моделін таңдау үшін SOFA және APACHE II шкалалары мен ішек қабырғасының зақымдану маркерлері негізінде бинарлық логистикалық регрессия қолданылды. Нәтижесінде ең тиімді болжамдық модель ретінде APACHE II + I-FABP комбинациясы анықталды, оның дұрыстығы 75,8% құрады, AUC=0,81, $p < 0,0001$.

Ішек өткізгіштігінің маркері I-FABP және APACHE II шкаласының болжамдық маңыздылығын бағалау үшін 327 науқастың деректеріне негізделген логистикалық модель жасалды. Өлім ықтималдығы (p) классикалық логистикалық регрессия теңдеуі арқылы есептелді:

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

e — натурал логарифмдердің негізі, шамамен тең 2,71.

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

X — предикторлардың мәндері (біздің жағдайда: APACHE II балдары және сарысудағы I-FABP концентрациясы),

b — регрессиялық коэффициенттер,

a — талдау барысында есептелген еркін мүшесі.

Модельдеу нәтижесінде тәуекелді бағалау үшін келесі теңдеу алынды:
 $z = -5,102 + 0,002 \cdot (\text{сарысудағы I-FABP деңгейі}) + 0,273 \cdot (\text{APACHE II шкаласы бойынша балл})$.

Егер p мәні $< 0,5$ болса, өлім қаупі төмен деп есептеледі және науқастың тірі қалуы ықтималдығы жоғары; ал егер $p \geq 0,5$ болса, өлім қаупі жоғары деп болжанады.

Кездейсоқ бөлу ранжирленген айнымалы арқылы 80/20 пропорциясында жүргізілді, бұл 261 пациентті оқу тобына және 66 пациентті валидациялық топқа бөлуге сәйкес келеді. Тек APACHE II көрсеткішін қамтитын модельмен салыстырғанда (жалпы классификация дәлдігі 81,6%; тірі қалғандар үшін сезімталдық 90,82%, қайтыс болғандар үшін 64,4%), негізгі таңдамада оқытылған I-FABP қосылған біріктірілген логистикалық модель жақсарған сипаттамаларды көрсетті: жалпы дәлдік 84,3%-ға жетті, тірі қалғандар тобының сезімталдығы 90,8% деңгейінде сақталды, ал қайтыс болғандар үшін 71,3%-ға артты. Nagelkerke R^2 детерминация коэффициенті 0,587 болып, бұл модельдің түсіндіру қабілетінің қолайлы деңгейін көрсетеді. Прогнозға ең үлкен әсер APACHE II көрсеткішінен байқалды ($\text{Exp}(B) = 1.314$, $p < 0.001$), ал I-FABP статистикалық маңызды болса да, әсері әлдеқайда төмен болды ($\text{Exp}(B) = 1.002$, $p = 0.024$).

Оқу кезеңінде жақсы көрсеткіштерге қарамастан, валидацияда болжам дәлдігі нашарлады: сезімталдық 53,3%-ға дейін төмендеп, өлім жағдайларын болжаудағы дәлдік 40%, F1-балы 0.457 және ROC астындағы аумақ (AUC)

0.733 болды, бұл орташа диагностикалық дәлдікке сәйкес келеді. Осылайша, модель статистикалық маңызды болып қала берсе де және оқу таңдамасында сезімталдық пен ерекшеліктің теңдестірілген қатынасын көрсетсе де, оның жалпылау қабілеті валидациялық таңдамада шектеулі болып табылады [27].

I-FABP пен APACHE II арасындағы өзара әрекеттің табиғатын әрі қарай талдау үшін шешім ағаштары мен жылу картасын визуализациялау әдістері қолданылды. Минималды түйін өлшемі 20 бақылау болған шешім ағашын құру кезінде, APACHE II > 15 балл және I-FABP деңгейі 120.7 пг/мл жоғары болған кезде өлім қаупі 71%-ға жететін критикалық осал пациенттер тобы анықталды. I-FABP пен APACHE II балдарының комбинациясына байланысты өлім деңгейін көрсететін жылу талдауы да көрсеткіштер арасында айқын синергетикалық өзара әрекет бар екенін растайды: максималды қауіп I-FABP 120-130 пг/мл-ден жоғары және APACHE II 15 баллдан асқан жағдайда байқалады.

Бұл қорытынды логистикалық регрессия нәтижелерімен де расталады, мұнда статистикалық маңызды өзара әрекет болғанымен ($p = 0.037$), клиникалық маңыздылық минималды болды ($\text{Exp}(B) = 1.000$). Визуализация әдістерін, оның ішінде шешім ағашы мен жылу картасын қолдану клиникалық тұрғыдан маңызды жоғары қауіпті аймақты анықтауға мүмкіндік берді, бұл аймақ логистикалық модельде толық көрсетілмеді.

Логистикалық модельдің теңдеуі негізінде науқастың ішек қабырғасының жағдайын көрсететін жеке көрсеткіш I-FABP пен APACHE II шкаласы баллын қамтитын LOP MODS (Көптеген органдар дисфункциясының леталды нәтижесін болжау) онлайн-калькуляторы құрылды. Бұл калькулятор QR-код немесе кез келген интернетке қосылған электронды құрылғыдан қолжетімді белсенді сілтеме арқылы пайдалануға болады. LOP MODS калькуляторы қазірдің өзінде Қарағанды қаласындағы 4 медициналық мекемеде енгізілген.

Жылу картасы мен шешім ағашы талдаулары негізінде өлім қаупін есептеу алгоритмі жасалды, онда I-FABP көрсеткішінің орташа шекті мәні (120.7 пг/мл) және APACHE II баллы (15 балл) ескеріледі. Шанс қатынасы есептеулері бойынша науқастар үш топқа бөлінді: APACHE II > 15 және I-FABP > 120.7 пг/мл немесе APACHE II > 15 және I-FABP < 120.7 пг/мл болған жағдайда — өлім қаупі жоғары топ; APACHE II < 15 және I-FABP > 120.7 пг/мл — орташа өлім қаупі тобы; APACHE II < 15 және I-FABP < 120.7 пг/мл — өлім қаупі төмен топ болып табылады.

Қорытындылар:

1. Көптеген органдардың дисфункциясы бар науқастарда ішек тосқауылдарының зақымдануы және бактериялық транслокацияға байланысты биомаркерлердің концентрациясы айтарлықтай

жоғарылағаны анықталды. Негізгі топтағы I-FABP медианалық деңгейі бақылау тобына қарағанда 3 есе жоғары ($p < 0.001$), sCD14-ST, LBP және Zonulin 1,7 есе ($p < 0.001$, $p < 0.001$ және $p = 0.011$ сәйкесінше), REG3 α бақылау тобына қарағанда 2,6 есе жоғары ($p < 0.001$), алайда динамикада (1, 3, 7-күндердегі маркерлерді салыстыру) негізгі топта маркерлерде айтарлықтай өзгерістер табылмады (p деңгейлері сәйкесінше LBP – 0,081, sCD14-ST – 0,525, I-FABP – 0,862, Reg3 α – 0,538, Zonulin – 0,111).

2. Барлық пациенттерді қамтитын жалпы таңдаманы (көпоргандық дисфункциясы бар және жоқ науқастар) корреляциялық талдау барысында биомаркерлер мен ауырлық дәрежесін бағалайтын шкалалар арасында статистикалық маңызды оң байланыстар анықталды: ең айқын байланыстар APACHE II пен SOFA, Reg3 α , sCD14-ST, LBP арасында байқалды (күшті тікелей корреляция, $r=0.771$, $r=0.360$, $r=0.474$, $r=0.400$ сәйкесінше). SOFA мен LBP, Reg3 α , Zonulin және sCD14-ST арасында да күшті корреляция болды ($r=0.462$, $r=0.345$, $r=0.343$, $r=0.618$ сәйкесінше). APACHE II мен Zonulin, I-FABP арасында әлсіз корреляция анықталды ($r=0.294$ және $r=0.233$). SOFA мен I-FABP (орташа корреляция, $r=0.247$), Zonulin мен Reg3 α , I-FABP арасында әлсіз корреляциялар болды ($r=0.112$, $r=0.144$). Reg3 α мен I-FABP, sCD14-ST, LBP арасында әлсіз корреляция байқалды ($r=0.120$, $r=0.269$, $r=0.176$). Негізгі топта I-FABP пен Zonulin арасында күшті корреляция ($r=0.770$), sCD14-ST пен SOFA ($r=0.870$), REG3 α пен sCD14-ST ($r=0.570$) анықталды. Қалған байланыстар әлсіз немесе теріс сипатта болды (SOFA мен Zonulin $r=-0.008$, SOFA мен LBP $r=-0.180$, Reg3 α мен LBP $r=-0.104$).

3. ROC талдауы зерттелген көрсеткіштердің жоғары дискриминациялық қабілетін растады. Барлық биомаркерлер арасында ең жоғары AUC көрсеткіші I-FABP маркерінде болды — AUC = 0.612, сезімталдығы 54.9%, ерекшелігі 84.9%, шекті мәні >120.7 пг/мл ($p=0.003$). Бұл маркердің көпоргандық дисфункциясы бар пациенттерде жағымсыз нәтижелердің қаупін бағалауда алдыңғы орында екенін көрсетеді. I-FABP қосылған логистикалық регрессия моделі жалпы классификация дәлдігін арттырды (жалпы дәлдік 84.3%, тірі қалғандар үшін 90.8%, қайтыс болғандар үшін 71.3%), модельдің түсіндіру қабілеті де қанағаттанарлық деңгейде болды (Nagelkerke $R^2=0.587$).

4. Odds ratio есептеулері интегралды қауіп шкаласы бойынша ауырлықтың артуымен өлім қаупінің айтарлықтай өскенін көрсетті. APACHE II 15-тен жоғары және I-FABP >120.7 пг/мл болған кезде өлім қаупі 15.7 есе артады. APACHE II 15-тен төмен болса да, I-FABP шекті мәнге жеткен немесе асқан жағдайда (≥ 120.7 пг/мл) өлім қаупі 6.6 есе артады ($p < 0.001$), бұл топты орташа қауіп санатында бөлуге негіз береді. Екі көрсеткіш те критикалық мәннен төмен болған науқастар төмен өлім қаупі тобына жатқызылды.

5. I-FABP деңгейі мен APACHE II балдарын қамтитын логистикалық регрессия негізіндегі математикалық модель өлім қаупін

болжауда жақсырақ нәтиже көрсетті (жалпы дәлдік 84.3%, тірі қалғандар үшін 90.8%, қайтыс болғандар үшін 71.3%, $R^2=0.587$) және тек APACHE II шкаласын пайдаланған модельден (81.6%, 90.82%, 64.4%; сәйкесінше R^2) жоғары болды.

6. Құрылған алгоритм мен LOP MODS онлайн-калькуляторы өлім қаупін бағалауда 84.3% дәлдікпен болжамдық қабілетті арттырады.

Әдебиеттер тізімі:

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.