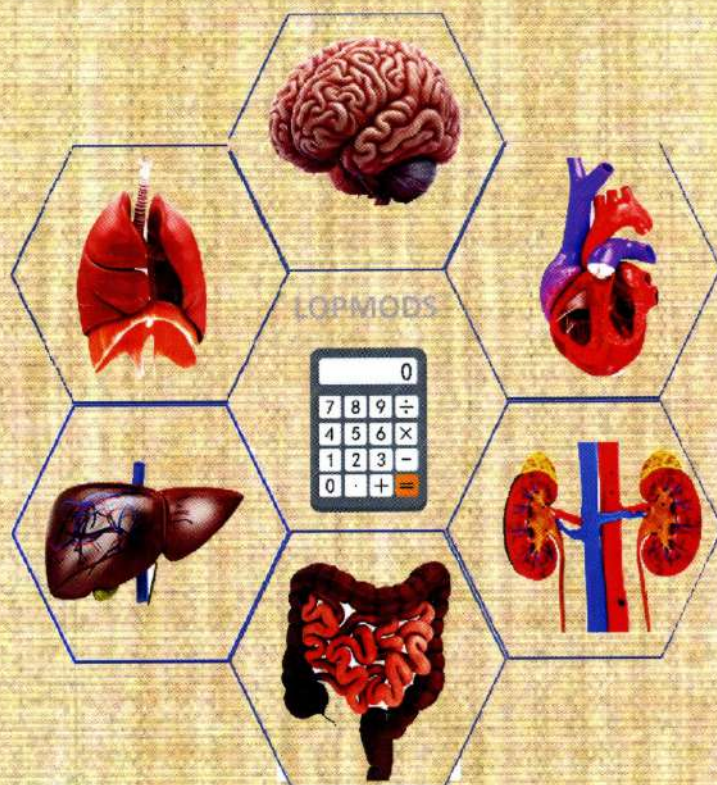


А.В. Огизбаева, Е.М. Тургунов,
С.Г. Асамиданова

БИОМАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПРИ СИНДРОМЕ МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ



НАО «КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

А.В. Огизбаева, Е.М. Тургунов, С.Г. Асамиданова

**БИОМАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ
И ПОВРЕЖДЕНИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ В
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ПРИ СИНДРОМЕ
МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Караганды

2025

УДК 616.34-007.272-008.87-08

ББК 54.133

О-36

О-36 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.

Авторы:

Огизбаева А.В. – PhD, ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии НАО «Карагандинский Медицинский Университет».

Тургунов Е.М. – д.м.н., профессор, проректор по научной и клинической работе НАО «Карагандинский Медицинский Университет».

Асамиданова С.Г. - PhD докторант кафедры хирургических болезней НАО «Карагандинский Медицинский Университет».

Рецензенты:

1. Zlotnik A. – MD, PhD Professor and Chairman, Department of anesthesiology and Critical Care, Soroka Medical Center and University of Ben Gurion of the Negev.

2. Азизов И.С. – д.м.н., профессор, руководитель лабораторной службы НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет».

Монография посвящена изучению маркеров бактериальной транслокации кишечной микрофлоры и маркеров повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции. В книге приведен аналитический обзор современной литературы по данной проблеме, описаны собственные исследования по изучению потенциальных маркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции в качестве предикторов неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

Монография предназначена для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, онкологов, резидентов, магистрантов и докторантов, выполняющих научные исследования.

ISBN 978-601-204-582-6

Монография издана за счет финансирования по гранту Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по научно-исследовательскому проекту ИРН АР19677271 «Изучение взаимосвязи интраабдоминального давления, биомаркеров бактериальной транслокации и биомаркеров повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции».

Утверждена и разрешена к изданию типографским способом Сенатом НАО «Карагандинский Медицинский Университет» (протокол заседания №10 от 29.05.2025 года).

УДК 616.34-007.272-008.87-08

ББК 54.133

ISBN 978-601-204-582-6 © Огизбаева А.В., Тургунов Е.М., Асамиданова С.Г., 2025.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----------|
| Сокращения, условные обозначения..... | 4 |
| Введение..... | 6 |
| Глава 1. Синдром мультиорганной дисфункции..... | 10 |
| 1.1 Механизмы развития мультиорганной дисфункции..... | 12 |
| 1.2 Диагностические шкалы оценки тяжести мультиорганной дисфункции..... | 17 |
| Глава 2. Маркеры повреждения стенки кишечника..... | 24 |
| Глава 3. Маркеры бактериальной транслокации..... | 31 |
| Глава 4. Оценка влияния биомаркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки на течение и исходы заболевания у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции..... | 34 |
| 4.1 Дизайн исследования | 34 |
| 4.2 Характеристика материала исследования..... | 40 |
| 4.3 Результаты иммуноферментного анализа биомаркеров повреждения кишечной стенки и бактериальной транслокации в исследуемых группах..... | 41 |
| 4.4 Результаты иммуноферментного анализа биомаркеров повреждения кишечной стенки и бактериальной транслокации у пациентов с MODS в зависимости от летального исхода..... | 44 |
| 4.5 ROC-анализ изучаемых маркеров у пациентов с MODS для прогнозирования летального исхода..... | 47 |
| 4.6 Результаты расчётов шанса развития летального исхода у пациентов с MODS с учетом изучаемых маркеров..... | 51 |
| 4.7 Модели прогноза летального исхода у пациентов с MODS на основе результатов регрессионного анализа | 52 |
| 4.8 Модели прогноза летального исхода у госпитализированных пациентов на основе результатов регрессионного анализа..... | 55 |
| Заключение..... | 67 |
| Список использованных источников..... | 70 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А..... | 85 |

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

| | |
|------------------|---|
| α | – уровень значимости |
| APACHE II | – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений II) |
| AUC | – area under the ROC curve (площадь под ROC-кривой) |
| CI (ДИ) | – confidence interval (доверительный интервал) |
| DAMPS | – danger-associated molecular patterns |
| ELISA | – enzyme-linked immunosorbent assay |
| I-FABP | – intestinal fatty acid binding protein (кишечный белок, связывающий жирные кислоты) |
| FiO ₂ | – fraction of inspired oxygen (фракция кислорода во вдыхаемом воздухе) |
| LBP | – Lipopolysaccharide-binding protein (липополисахаридсвязывающий белок) |
| LPS | – Lipopolysaccharide (липополисахарид) |
| LODS | – Logistic Organ Dysfunction System |
| Me | – median (медиана) |
| mCD14 | – membrane CD14 (мембранный CD14) |
| MODS | – Multiple Organ Dysfunction Syndrome (синдром мультиорганной дисфункции) |
| MPM II | – Mortality Prediction Model (модель прогнозирования смертности) |
| n | – number (количество) |
| OR | – odds ratio (отношение шансов) |
| p- level | – p-значение (значимая вероятность) |
| p | – вероятность наступления того или иного события |
| PaO ₂ | – Partial pressure of oxygen in arterial blood (Парциальное давление кислорода в артериальной крови) |
| pH | – pondus Hydrogenii (водородный показатель) |
| PIRO | – Predisposition, Infection, Response, and Organ dysfunction Score (-оценка предрасположенности, инфекции, реакции и дисфункции органов) |
| Q1 | – нижний квартиль |
| Q3 | – верхний квартиль |
| qSOFA | – Quick Sequential Organ Failure Assessment |
| REG3 α | –regenerating islet derived protein-3 α |
| ROC | – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника) |
| SAPS II | – Simplified Acute Physiology Score (упрощенная оценка острого физиологического состояния) |

| | |
|------------|--|
| sCD14-ST | – soluble CD14 subtype (растворимый CD14, пресепсин) |
| SIRS | – systemic inflammatory response syndrome (синдром системной воспалительной реакции) |
| SOFA | – Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки полиорганной недостаточности) |
| TLR | – Toll-подобные рецепторы |
| WSACS | – The World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (Всемирное общество абдоминального компартмент-синдрома) |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| ИАД | – интраабдоминальное давление |
| ИИНД | – инвазивный измеритель низких давлений |
| мм.вод.ст. | – миллиметры водного столба |
| НАО | – Некоммерческое Акционерное Общество |
| «КМУ» | «Карагандинский Медицинский Университет» |
| НИР | – научно-исследовательская работа |
| НИЛ | – Научно-исследовательской лаборатория Института |
| ИНоЖ | наук о жизни |
| нг/мл | – нанограмм вещества в 1 мл плазмы или сыворотки крови |
| пг/мл | – пикограмм вещества в 1 мл плазмы или сыворотки крови |
| ОРИТ | – отделение реанимации и интенсивной терапии |
| ООО | – Общество с ограниченной ответственностью |
| СОП | – стандартная операционная процедура |
| ЦНС | – центральная нервная система |

ВВЕДЕНИЕ

Синдром мультиорганной дисфункции (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) — это потенциально обратимое физиологическое расстройство с участием двух или более систем органов, не вовлеченных в процесс которое привело к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). MODS приводит к более длительному пребыванию в ОРИТ и в тяжелых случаях приводит к высокой смертности (27%–100%) [1, 2].

На сегодняшний день бактериальная транслокация кишечной микрофлоры считается ключевым механизмом усиленной системной воспалительной реакции, приводящей к мультиорганной дисфункции. [3, 4]. Бактериальная транслокация кишечной микрофлоры — это проникновение кишечных бактерий через слизистую оболочку кишечника в обычно стерильные внутренние органы и ткани [5]. В отделении реанимации у пациентов в тяжелом состоянии развиваются изменения со стороны различных систем организма, в том числе иммунная система реагирует выработкой эндогенных провоспалительных медиаторов, а также из-за нарушений микроциркуляции, ишемии и гипоксии стенки кишечника, усугубляемой повышением интраабдоминального давления, ее проницаемость увеличивается, нарушается ее барьерная функция, вследствие чего бактерии и/или их эндотоксины проникают через поврежденный слизистый барьер кишечника и еще больше усиливают иммунный ответ, который становится системным и в конечном счете приводит к мультиорганной недостаточности [6, 7, 8]. В связи с чем актуально определение транслокации кишечной микрофлоры, а также изменение проницаемости стенки кишечника.

К косвенным биомаркерам бактериальной транслокации можно отнести пресепсин (soluble CD14 subtype, sCD14-ST) и липополисахарид-связывающий белок (LPS-binding protein или LBP).

Взаимодействие мембранного белка макрофагов CD14 с пептидогликанами грамположительных и липополисахаридами стенок грамотрицательных бактерий приводит к продукции sCD14-ST [9, 10]. Пресепсин является биомаркером ранней фазы сепсиса, прогностическим фактором исхода у септических пациентов [11, 12].

LBP распознает основной компонент наружной стенки бактерий – липополисахарид, тем самым повышает сенситизацию рецепторов клеток иммунной системы: макрофагов, моноцитов, нейтрофилов к липополисахариду бактерий, чем приводит к активизации иммунного ответа путем выделения провоспалительных медиаторов [13, 14]. LBP представляется эффективным биомаркером бактериальной транслокации и развития септических осложнений [15, 16].

К биомаркерам повреждения кишечника относят: I-FABP (Intestinal fatty-acid binding protein, кишечный белок, связывающий жирные кислоты), REG3 α (regenerating islet derived protein-3 α , регенерирующий островковый белок 3 α) и zonulin (зонулин).

I-FABP – протеин, который располагается на ворсинках зрелых энтероцитов [17]. Рост уровня I-FABP в сыворотке крови взаимосвязан с нарушением проницаемости кишечной стенки, что было доказано в ряде исследований [18-20].

Клетки Панета секретируют в кишечник антимикробный белок REG3 α , а в случае повреждения кишечной стенки – перемещается в кровотоки. Данный белок является достоверным биомаркером повреждения кишечной стенки и бактериальной транслокации [21, 22].

Zonulin, , впервые описанный в 2000 г. Fasano et al. [23], представляет собой белок, играющий значительную роль в

проницаемости стенки кишечника. Он открывает внутриклеточные плотные соединения между клетками двенадцатиперстной и тонкой кишки, что приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки. Поэтому сывороточный зонулин является биомаркером дисфункции и повышенной проницаемости кишечного барьера [24].

В базах данных публикаций (Scopus, Web of Science) не было статей об изучении у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции взаимосвязей между биомаркерами бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки.

Исследование, описанное в настоящей монографии, посвящено изучению биомаркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции, а также для прогнозирования течения данного состояния.

Данное исследование выполнено в НАО «Карагандинский Медицинский Университет» в рамках научно-исследовательской работы с финансированием по гранту Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан ИРН AP19677271 «Изучение взаимосвязи интраабдоминального давления, биомаркеров бактериальной транслокации и биомаркеров повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции».

Авторы выражают благодарность профессору кафедры хирургических болезней НАО «Карагандинский Медицинский университет» **Шакееву К.Т.**; ассоциированному профессору кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии НАО «Карагандинский Медицинский Университет», PhD **Мугазову М.М.**; ассоциированному профессору кафедры хирургических болезней НАО «Карагандинский Медицинский Университет», PhD **Матюшко Д.Н.**; ассоциированному профессору кафедры хирургических болезней НАО «Карагандинский Медицинский Университет», PhD **Амановой Д.Е.**,

руководству и медицинскому персоналу Клиники НАО «Карагандинский Медицинский Университет», КГП «Областная клиническая больница» УЗКО, КГП «Многопрофильная больница №1 г. Караганды» УЗКО, КГП «Многопрофильная больница №3 г. Караганды» УЗКО, за помощь в наборе биоматериала.

Также авторы выражают благодарность к.м.н., ассоциированному профессору НАО «Карагандинский Медицинский Университет», заведующей кафедрой информатики и биостатистики **Сорокиной М.А.**, сотрудникам научно-исследовательской лаборатории Института наук о жизни НАО «Карагандинский Медицинский Университет»: заведующей лабораторией, PhD **Лавриненко А.В.**, с.н.с. **Авдиенко О.В.** за помощь, консультирование и всестороннюю поддержку в научной работе.

Авторы выражают надежду, что данная книга будет полезна для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, онкологов, резидентов, магистрантов и докторантов, выполняющих научные исследования.

ГЛАВА 1. СИНДРОМ МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Синдром мультиорганной дисфункции (Multiple Organ Dysfunction Syndrome — MODS) — это одновременное потенциально обратимое физиологическое расстройство двух или более систем органов, не вовлеченных в патологический процесс, приведший к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. В 1991 году термин дисфункция определили, как «наличие измененной функции органа у остро больного пациента, при которой гомеостаз не может поддерживаться без вмешательства» [25]. MODS обычно включает в себя дисфункции со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, коагуляционной системы, почек, печени и центральной нервной системы (ЦНС) (рисунок 1).

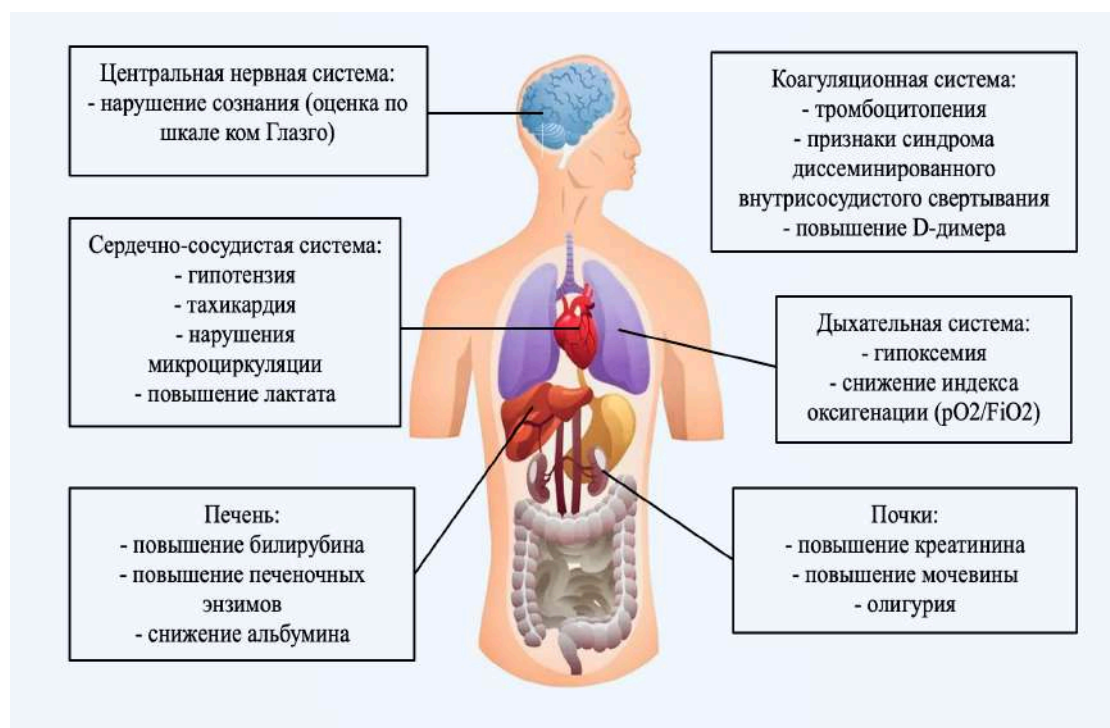


Рисунок 1. Основные системы органов, для которых дисфункция имеет серьезные последствия или в которых дисфункция легко обнаруживается согласно перечисленным признакам или диагностическим критериям. FiO_2 - фракция вдыхаемого кислорода, PaO_2 - парциальное давление кислорода в артериальной крови [27].

Крупное европейское многоцентровое наблюдательное исследование показало, что показатели дисфункции для отдельных систем были следующими: сердечно-сосудистая (62,6%), почечная (51,2%), дыхательная (49,8%), центральная нервная система (41,3%), коагуляционная (20,1%) и печеночная (12,2%). Дисфункция сердечно-сосудистой системы оказывает наиболее значительное влияние на смертность, за ней следуют почечная дисфункция, дисфункция ЦНС и дыхательной системы [26].

MODS приводит к более длительному пребыванию в ОРИТ и в тяжелых случаях к смерти (27—100%). MODS – это критическое состояние, которое требует расширенных мер интенсивной терапии и огромных ресурсов здравоохранения. Поэтому выявление потенциальных предотвратимых предрасполагающих факторов мультиорганной дисфункции у пациентов с высоким риском может быть благоприятным для снижения смертности.

Пациенты в ОРИТ неоднородны и поступают с различными и часто не связанными между собой состояниями, однако для некоторых пациентов MODS является конечным патогенетическим путем, ведущим к летальному исходу [1].

1.1 Механизмы развития мультиорганной дисфункции

Что именно инициирует каскад событий, обуславливающих MODS, является предметом споров. Патогенез MODS напрямую связан с чрезмерной нерегулируемой провоспалительной реакцией на фоне таких тяжелых/критических состояний, как: сепсис, травмы, ожоги и др. [1, 28]. Первоначально локальные и системные иммунные реакции предназначены для защиты организма от повреждающих факторов. Однако у пациентов в тяжелом/критическом состоянии может инициироваться патофизиологический процесс с массивным высвобождением различных цитокинов, вызывающих иммуноопосредованное повреждение эндотелия сосудов паренхимы органов [28]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что у значительной части пациентов с MODS ввиду нарушений со стороны иммунной системы, гипоперфузии, ишемии и гипоксии возникает состояние окислительного стресса с образованием свободных радикалов, вызывающих митохондриальное повреждение и инициирующих апоптоз клеток паренхиматозных органов [29, 30].

Помимо всего высказано предположение, что расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут играть центральную роль в развитии мультиорганной дисфункции. Гомеостаз в ЖКТ поддерживается тремя компонентами микросреды кишечника: одноклеточный эпителиальный слой, локальная иммунная система и микробиом кишечника [31]. Однако у пациентов ОРИТ это равновесие нарушается вследствие многих факторов: системной провоспалительной реакции, повышения циркулирующих медиаторов воспаления, нарушения регуляции висцерального кровотока и гипоперфузии слизистой оболочки кишечника, нарушения перистальтики кишечника, избыточного роста патогенных бактерий — возбудителей нозокомиальной инфекции [32, 33]. Кроме того, из-за

нарушений микроциркуляции, ишемии и гипоксии стенки кишечника, усугубляемой в некоторых случаях повышением уровня интраабдоминального давления и неадекватными локальными иммунными реакциями, увеличивается проницаемость кишечной стенки, нарушается ее барьерная функция. Вследствие этого бактерии и/или их эндотоксины проникают через поврежденный слизистый барьер кишечника в экстралюминальные пространства и мезентериальные лимфатические узлы и далее в системный кровоток (бактериальная транслокация), тем самым еще больше усиливают иммунный ответ, который становится системным и в конечном счете приводит к мультиорганной дисфункции [4, 34, 35].

У пациентов в тяжелом состоянии возникают нарушение микроциркуляции, дальнейшая ишемия и гипоксия кишечной стенки, чередуемые с реперфузией, что приводит к повреждению слизистой оболочки кишечника и в первую очередь наиболее чувствительных к гипоксии ворсинок кишечника. Данные изменения активируют каскад иммунных реакций: систему комплемента, хемотаксис, миграцию нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов в участки ишемии кишечника, что усугубляет нарушение микроциркуляции, нарастание ишемии и гипоксии слизистой оболочки кишечника (1-й порочный цикл). Гипоперфузия, ишемия, последующая реперфузия приводят к окислительному стрессу, который ведет к гибели энтероцитов, нарушению межклеточных плотных соединений, увеличению проницаемости кишечной стенки. В результате повреждения слизистой оболочки кишечника вредоносные биомолекулы DAMPS (Danger-associated molecular patterns) выделяются в брыжеечные лимфатические сосуды, затем переносятся в легкие и системный кровоток. Эти вещества распознаются клетками врожденного иммунитета (макрофагами, дендритными клетками), а также фибробластами,

эпителиальными клетками, в итоге активируется синдром системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome — SIRS) с последующей мультиорганной дисфункцией, что, в свою очередь, снова усугубляет повреждения кишечного барьера (2-й порочный цикл) [4, 36] (рисунок 2). В результате данных порочных циклов все больше повреждается слизистая оболочка кишечника, что приводит к усилению транслокации кишечной микрофлоры, развитию и усугублению мультиорганной дисфункции и септических осложнений [36, 37].

Исходя из этого, ключевым механизмом усиленной системной воспалительной реакции, приводящей к мультиорганной дисфункции, принято считать феномен бактериальной транслокации [3, 4]. На сегодняшний день актуальны не только определение самой транслокации кишечной микрофлоры, но и оценка изменений проницаемости стенки кишечника, так как повышение проницаемости и приводит к усилению транслокации. В качестве биомаркеров повреждения кишечной стенки и нарушения кишечного барьера исследователи предлагают такие потенциальные маркеры, как зонулин, цитруллин, кишечный белок, связывающий жирные кислоты, регенерирующий белок островкового происхождения 3-альфа, D-лактат, аргинин, тирозин, клаудин-2, клаудин-3, лактулоза/маннит, фекальный кальпротектин, фактор трилистника 3, альфа-актин гладких мышц, основной мочевой метаболит простагландина E2, летучие органические соединения в стуле и многие другие.

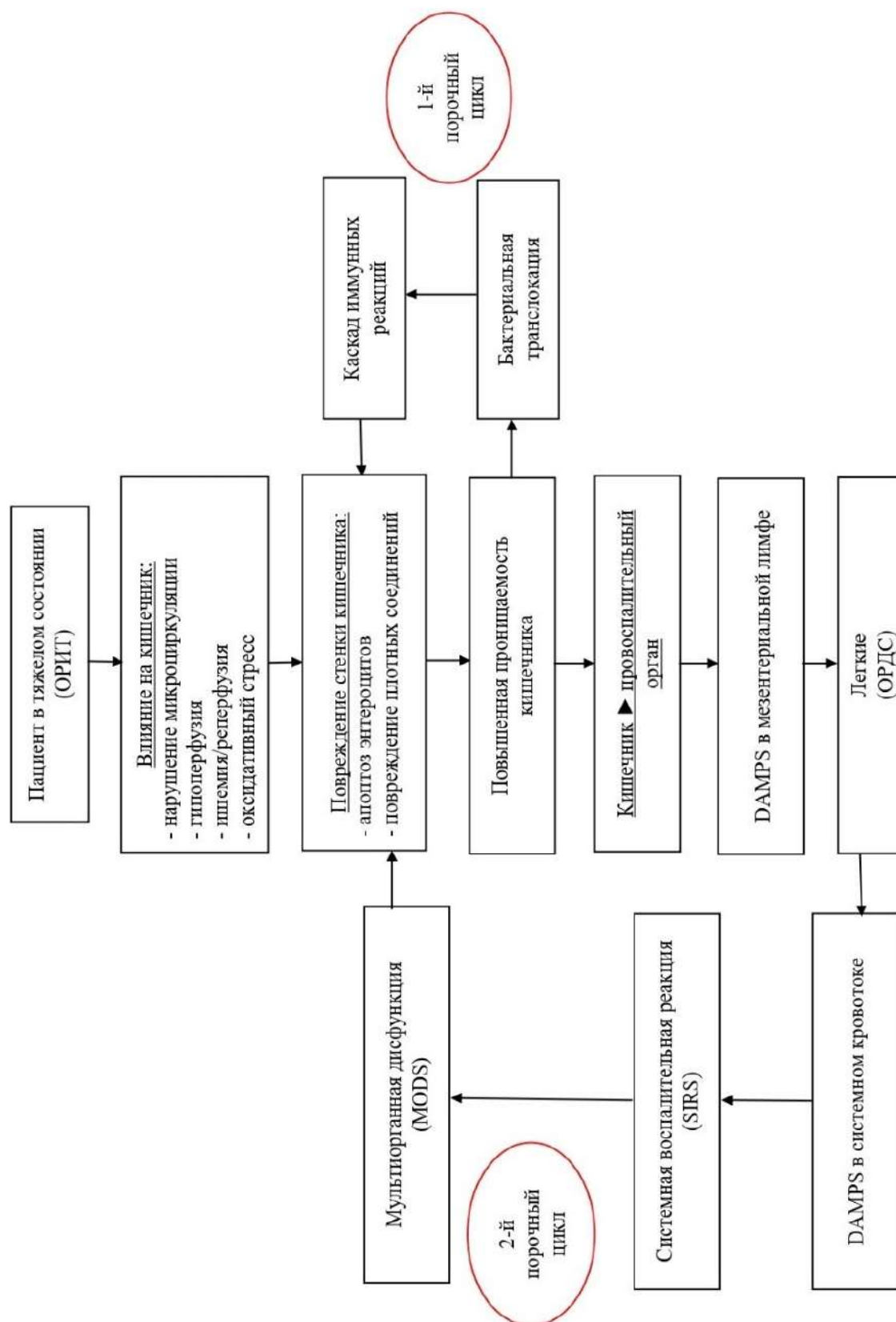


Рисунок 2. Патофизиологические аспекты синдрома мультиорганной дисфункции (MODS) у пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии [36].

В данной монографии рассмотрены механизмы нарушения кишечного барьера и бактериальной транслокации, а также наиболее перспективные биомаркеры повреждения кишечной стенки, определяемые в сыворотке крови: зонулин (zonulin), кишечный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acidbinding protein — I-FABP), регенерирующий белок островкового происхождения 3-альфа (Regenerating islet derived 3-alpha — REG3 α); и биомаркеры бактериальной транслокации: пресепсин (soluble CD14 subtype, sCD14-ST) и липополисахарид-связывающий белок (LPS-binding protein или LBP). Также представлены данные по оценке влияния биомаркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки на течение и исходы заболевания у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции. Нами предложена модель прогнозирования летального исхода с применением существующих шкал оценки мультиорганной дисфункции с дополнительным определением маркеров повреждения кишечника, в качестве инструмента для оценки дисфункции желудочно-кишечного тракта, так как в существующих шкалах дисфункция данной системы не оценивается. Современное понимание патогенеза мультиорганной дисфункции предполагает, что MODS является постепенно прогрессирующим, динамическим процессом с различной степенью органной дисфункции, что требует прогностических систем оценки для раннего выявления и стратификации риска [38].

1.2 Диагностические шкалы оценки тяжести мультиорганной дисфункции

Оценки органной дисфункции у пациентов с MODS обычно не зависят от диагноза и используют физиологические данные для оценки состояния пациента. На сегодняшний день существуют различные системы оценки для диагностики и определения тяжести MODS. Согласно этим шкалам, оцениваются различные лабораторные показатели, наличие хронических заболеваний, возраст и т.д., в результате по общему баллу рассчитывается вероятность развития летального исхода, полученные данные используются для стратификации риска, мониторинга терапевтических вмешательств и принятия решений по дальнейшей тактике ведения пациента [1, 25]. Смертность увеличивается с увеличением числа дисфункциональных органов и продолжительности их недостаточности.

Наиболее распространенными шкалами для оценки мультиорганной дисфункции считаются (сравнительная характеристика данных шкал представлена в таблице 1):

- SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) - динамическая оценка органной недостаточности;
- qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) - упрощенная версия шкалы SOFA;
- Marshall's MODS (Modified Marshall Organ Failure Score) - Модифицированная шкала оценки органной недостаточности Маршалла;
- LODS (Logistic Organ Dysfunction System) - система логистической дисфункции органов;
- Denver Postinjury Multiple Organ Failure Score - Денверская оценка посттравматической мультиорганной недостаточности;

- APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) - шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических функциональных изменений;
- SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) - упрощенная оценка острого физиологического состояния;
- MPM II (Mortality Prediction Model) - модель прогнозирования смертности;
- PIRO (Predisposition, Infection, Response, and Organ dysfunction) Score - оценка предрасположенности, инфекции, реакции и дисфункции органов.

Таблица 1. Системы оценки для диагностики и определения тяжести мультиорганной дисфункции.

| Шкала | Описание | Используемые параметры |
|--|---|---|
| 1 | 2 | 3 |
| SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [40] | Оценивается при поступлении и каждые 24 часа дисфункция 6 систем органов для прогнозирования смертности. Возможна оценка дисфункции для каждого отдельно, а также в целом для всего организма. Каждая система органов имеет одинаковый вес в совокупной оценке. Рассчитывается для подтверждения наличия сепсиса. Проверенная, простая и надежная. | Респираторная система (индекс оксигенации) Коагуляция (количество тромбоцитов) Печень (билирубин) Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление или введение вазоактивных агентов) Почки (креатинин или олигоанурия) |
| qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) [40] | Может служить в качестве начального способа выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода; 1 балл - низкий риск внутрибольничной | Центральная нервная система (оценка по шкале ком Глазго) Частота дыхания ≥ 22 /мин Систолическое артериальное давление ≤ 100 мм рт. ст. |

| 1 | 2 | 3 |
|--|---|---|
| | <p>смертности; 2-3 балла - высокий риск.</p> <p>При положительном результате требует оценки по шкале SOFA для подтверждения наличия сепсиса.</p> | |
| Marshall's MODS (Modified Marshall Organ Failure Score) [41] | <p>Оценка дисфункции трех систем органов. Органная недостаточность определяется как оценка ≥ 2 для одной из этих трех систем органов. Коррелирует со смертностью и отражает прогрессирование органной дисфункции при последовательном измерении.</p> | <p>Респираторная система (индекс оксигенации)</p> <p>Сердечно-сосудистая система (среднее артериальное давление или введение вазоактивных агентов)</p> |
| LODS (Logistic Organ Dysfunction System) [25] | <p>Гибридная шкала со свойствами индекса прогнозирования смертности и балла органной дисфункции. Была разработана на основе комплексной базы данных более 13 000 пациентов из отделений интенсивной терапии в 12 странах с помощью метода многомерной логистической регрессии. В отличие от SOFA и MODS, LODS представляет собой взвешенную систему, в которой дисфункция некоторых систем органов (например, дыхательной) вносит больший вклад в конечный балл, чем других (например, печени). Балл LODS также можно преобразовать в вероятность</p> | <p>Респираторная система (индекс оксигенации)</p> <p>Гематология (количество тромбоцитов, лейкоцитов)</p> <p>Печень (билирубин)</p> <p>Сердечно-сосудистая система (частота сердечных сокращений, среднее артериальное давление или введение вазоактивных агентов)</p> <p>Почки (креатинин или олигоанурия)</p> |

| 1 | 2 | 3 |
|---|--|--|
| | смертности с помощью уравнения логистической регрессии. | |
| Denver Postinjury Multiple Organ Failure (MOF) Score [42] | Контролируйте тяжесть MODS у травматологических пациентов с ISS (шкала тяжести повреждений) > 15 и выживших > 48 ч. | Респираторная система (индекс оксигенации) Печень (билирубин) Почки (креатинин или олигоанурия) Сердечно-сосудистая система (введение вазоактивных агентов) |
| APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation) [43] | Оценивает тяжесть состояния и прогнозирует смертность. На основании возраста, сопутствующей патологии и 12 стандартных физиологических измерений в течение первых 24 часов после госпитализации. | Возраст Шкала ком Глазго Витальные показатели (температура, среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) Оксигенация (FiO ₂ , PaO ₂ , pH |
| | | артериальной крови) Диурез/биохимия (натрий, калий, креатинин, наличие острой почечной недостаточности) Гематология (гематокрит, лейкоциты) В анамнезе наличие тяжелой органной недостаточности и/или иммунодефицитного состояния |
| SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) [44] | Оценка в течение первых 24 часов после поступления в ОРИТ, следует рассчитать наихудшие физиологические переменные, соответствующие наибольшему количеству баллов. | Возраст 12 физиологических переменных (включая сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную, неврологическую, гематологическую систему, печень) |

| 1 | 2 | 3 |
|--|---|--|
| | Может использоваться для измерения качества ухода в отделении интенсивной терапии (но не должна использоваться для прогнозирования выживаемости отдельного человека). | Тип госпитализации (плановая хирургическая, экстренная хирургическая или терапевтическая) Наличие заболеваний: синдром приобретенного иммунодефицита, метастатический рак и злокачественные заболевания крови |
| MPM II (Mortality Prediction Model) [45] | Оценка при поступлении и через 24, 48 и 72 часа. | Физиологические показатели (кома/глубокий ступор, частота сердечных сокращений ≥ 150 , систолическое артериальное давление ≤ 90). Хронические заболевания (хроническая почечная недостаточность, цирроз, злокачественное образование с метастазами). Остро возникшие состояния (острая почечная недостаточность, аритмия, цереброваскулярное событие, желудочно-кишечное кровотечение, отек |
| | | головного мозга). Другие факторы (сердечно-легочная реанимация до госпитализации, искусственная вентиляция легких в течение 1 часа после госпитализации, экстренная хирургическая госпитализация) |
| PIRO (Predisposition, Infection, | Система PIRO была разработана для пациентов | Предрасположенность (возраст, ХОБЛ, заболевание печени, |

| 1 | 2 | 3 |
|---|---|--|
| Response, and Organ dysfunction) Score [46] | отделения неотложной помощи с подозрением на инфекцию для использования у постели больного при клиническом проявлении. Четыре компонента этой системы включают различные известные независимые факторы, которые могут влиять на начало, развитие и исход сепсиса. | проживание в доме престарелых, злокачественное новообразование) Инфекция (пневмония, инфекция кожи/мягких тканей, любая другая инфекция) Реакция (частота дыхания, частота сердечных сокращений) Дисфункция органов (среднее артериальное давление, азот мочевины, гипоксемия, лактат, количество тромбоцитов) |

Модели оценки можно разделить на две основные группы: прогностические модели оценки и оценки функции органов. В то время как прогностические модели оценки оценивают тяжесть заболевания на момент поступления, оценки функции органов предоставляют информацию о клиническом течении пациента и прогрессировании заболевания путем повторной оценки пациентов [39]. Баллы по шкалам, оценивающим только дисфункции органов, могут быть ниже баллов тяжести заболевания (например, APACHE II и SAPS II), поскольку они не учитывают преморбидный статус, однако их возможно использовать для мониторинга прогрессирования заболевания [26].

Несмотря на значительные усилия по усовершенствованию и оценке данных шкал, ни одна шкала не работает идеально. SOFA и MODS являются наиболее часто используемыми системами оценки для оценки тяжести дисфункции органов у пациентов ОРИТ. Шесть систем органов (сердечно-сосудистая, дыхательная, коагуляционная, ЦНС, почки, печень,), в которых дисфункция легко обнаруживается.

Функции перечисленных основных систем органов могут клинически контролироваться у пациентов ОРИТ. Хотя дисфункция может возникнуть в любом органе и системе, дисфункция некоторых органов, таких как желудочно-кишечный тракт, трудно поддается количественной оценке [1]. Поэтому нами предлагается оценить возможность использования биомаркеров повреждения стенки кишечника и бактериальной транслокации в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции.

MODS остается основной причиной смертности в ОРИТ, поэтому выявление потенциальных прогностических факторов, влияющих на течение и исходы мультиорганной дисфункции, может улучшить прогноз у данной категории пациентов.

ГЛАВА 2. МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ СТЕНКИ КИШЕЧНИКА

В предыдущей главе были описаны нарушения в системах организма пациентов ОРИТ, которые влекут за собой нарушение целостности кишечного барьера и соответственно увеличение проницаемости кишечной стенки для бактерий и их эндотоксинов. Во главе стоят нарушения микроциркуляции слизистой оболочки кишечника, которые приводят к гипоперфузии, отеку и ишемии слизистой оболочки кишечника, при этом увеличивается количество свободных кислородных радикалов, разрушающих цитоскелет слизистой оболочки, что способствует нарушению целостности кишечного барьера и проникновению бактерий и их эндотоксинов в системный кровоток [47-50].

Одним из механизмов нарушения кишечной проницаемости является разрушение защитного слизистого оболочки слоя кишечника. Бокаловидными клетки кишечника вырабатывают толстый слой слизи, который препятствует проникновению микроорганизмов в системный кровоток [51]. Помимо этого, на проницаемость кишечной стенки влияет и снижение иммунитета слизистой оболочки, которая содержит муцин и антимикробные пептиды. Эпителиальные клетки крипт тонкой кишки (клетки Панета) играют важную роль в гомеостазе стволовых клеток кишки, развитии микробиома и защите хозяина от кишечных патогенов [52]. Клетки Панета важны, поскольку они синтезируют и секретируют антимикробные пептиды в тонкой кишке и их дисфункция может повысить восприимчивость к инфекциям [53-56]. Относительно недавно обнаруженный регенерирующий белок островкового происхождения 3-альфа (Regenerating islet derived 3-alpha — REG3α) представляет собой антимикробный пептид лектина типа С, продуцируемый и секретируемый клетками Панета в просвет кишечника, который помогает сдерживать бактериальную инфекцию

путем связывания с пептидогликанами в клеточной стенке некоторых бактерий и обладает способностью уничтожать некоторые грамположительные бактерии [57]. REG3 α также помогает поддерживать целостность кишечного барьера за счет уменьшения апоптоза эпителиальных клеток кишечника [58]. Когда целостность кишечного эпителиального барьера нарушается, REG3 α проникает через эпителий, перемещается в собственную пластинку слизистой оболочки и впоследствии попадает в системный кровоток (рисунок 3) [59].

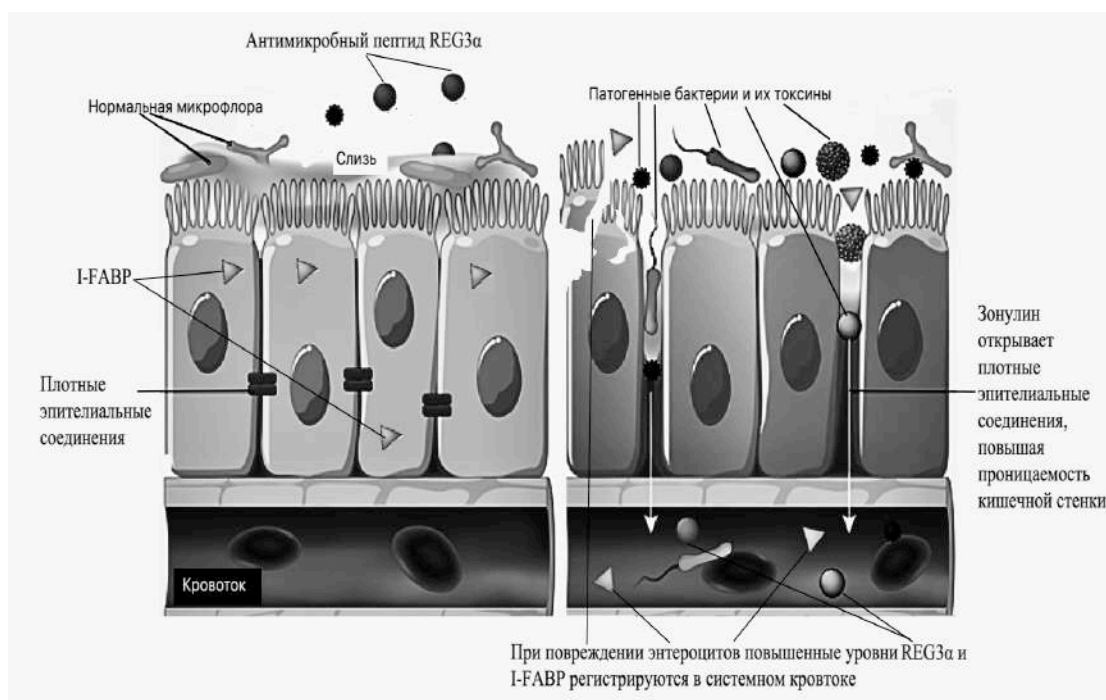


Рисунок 3. Структура неповрежденной кишечной стенки (слева) и изменения при нарушении проницаемости кишечной стенки (справа) [60].

М. Darnaud и соавт. изучили механизм, с помощью которого REG3 α поддерживает гомеостаз кишечника и влияет на воспалительные реакции у генетически модифицированных мышей C57BL/6. Авторы заметили, что REG3 α является мощным поглотителем активных форм кислорода, он снижает окислительный

стресс и воспалительные реакции в эпителиальных клетках кишечника, тем самым уменьшая восприимчивость хозяина к развитию колита и изменяя состав микрофлоры кишечника мышей [61]. Согласно проведенным исследованиям, REG3 α предлагается в качестве биомаркера повреждения кишечного эпителия при таких заболеваниях, как целиакия, язвенный колит, болезнь Крона, неалкогольный стеатогепатит, желудочно-кишечная реакция «трансплантат против хозяина», гепатоцеллюлярная карцинома [62-65]. Поскольку повреждение кишечника позволяет микробным продуктам попасть в кровоток, оно также способствует системному воспалению и активации иммунитета, поэтому исследователи выявили, что уровни REG3 α в сыворотке крови коррелировали с уровнями липополисахарида, IL-6 и IL-8 [58]. К тому же REG3 α продемонстрировал умеренную корреляцию с маркерами бактериальной транслокации (sCD14 и LBP) [65]. REG3 α может быть лучшим потенциальным биомаркером целостности стенки кишечника и нарушения ее проницаемости.

Другим механизмом нарушения целостности кишечной стенки является увеличение параклеточной проницаемости. Плотные эпителиальные соединения – это соединения из белков клаудинов и окклюдина между эпителиальными клетками кишечника. Данные плотные соединения удерживают эпителиальные клетки вместе и ограничивают проход различных молекул и клеток через кишечный барьер [66]. Исследования в ходе разработки вакцины против холерного вибриона привели к открытию zonula occludens toxin (Zot) — энтеротоксина, который способен обратимо открывать плотные эпителиальные соединения путем полимеризации актина с участием протеинкиназы C. Ученые предположили, что Zot имитирует эндогенный белок, регулирующий плотные контакты кишечной стенки [67].

Зонулин, впервые описанный в 2000 г. А. Fasano и соавт., представляет собой белок, играющий значительную роль в проницаемости стенки кишечника [68]. Он открывает плотные эпителиальные соединения между клетками двенадцатиперстной и тонкой кишки, что приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки. Чтобы приступить к «разборке» плотных соединений, предполагается, что зонулин активирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) посредством рецептора 2, активируемого протеиназой (PAR2). Активация этих двух рецепторов снижает трансэпителиальное электрическое - сопротивление, что влечет за собой повышение проницаемости стенки кишечника (рисунок 3) [69]. Поэтому зонулин сыворотки крови принято считать биомаркером стабильности плотных контактов и целостности парацеллюлярного барьера [70]. Исследователи подтвердили повышение содержания зонулина в сыворотке крови при различных заболеваниях, сопровождаемых нарушением проницаемости кишечной стенки: это целиакия, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, ожирение, сахарный диабет, ВИЧ, а также COVID-19 [66, 70—75]. При этом высокие уровни сывороточного зонулина во время тяжелого течения COVID-19 коррелировали с показателем смертности. Что касается пациентов с сепсисом, то у них уровни зонулина в сыворотке крови также были повышены [76]. Послеоперационная септицемия остается частым осложнением, несмотря на достижения в хирургической технике и периоперационном уходе. Высказано предположение, что зонулин может быть ключевым фактором, способствующим послеоперационной септицемии. Исследователи предположили, что лечение пробиотиками коррелирует со снижением уровня зонулина в сыворотке крови и может уменьшить риск развития послеоперационного сепсиса [77]. В дополнение к

предыдущим исследованиям показано, что уровень зонулина в сыворотке крови был значительно повышен у пациентов с бактериемическим сепсисом, вне зависимости от генеза сепсиса, абдоминального и неабдоминального. Авторы отметили, что уровни зонулина значительно различались у выживших и пациентов с летальным исходом, коррелировали с показателями APACHE II, qSOFA и концентрацией эндотоксина в сыворотке крови, а также что зонулин играет прогностическую роль в отношении 28-дневной смертности. Пороговое значение зонулина в сыворотке крови для прогнозирования смертности, продемонстрированное в результате ROC-анализа, было выше 1,5 нг/мл [78]. Эти данные позволяют предположить, что повышенное высвобождение зонулина из энтероцитов приводит к миграции бактерий через эпителий, что может вызывать мультиорганную дисфункцию и сепсис [79]. Результаты исследований указывают на то, что зонулин в сыворотке крови может использоваться в качестве надежного и раннего маркера дисфункции кишечного барьера.

Еще одним немаловажным механизмом нарушения барьерной функции кишечника является нарушение целостности самих энтероцитов [66]. Эпителий слизистой оболочки кишечника является однослойным цилиндрическим эпителием, который постоянно обновляется. I-FABP — это цитозольный протеин с молекулярной массой 14 кДа, специфичный для зрелых энтероцитов тонкой кишки. I-FABP играет роль во внутриклеточном транспорте жирных кислот во время абсорбции липидов [80]. Низкие уровни I-FABP могут быть обнаружены в крови вследствие постоянного выделения данного белка зрелыми энтероцитами как часть нормального гомеостаза кишечника, тогда как при повреждении энтероцитов, разрушении их мембраны уровни I-FABP в крови будут значительно повышены (рисунок 3) [70,

81]. В ряде исследований отмечено, что I-FABP был умеренно чувствительным, но высокоспецифичным биомаркером для диагностики некротического энтероколита. Уровень I-FABP коррелировал с тяжестью течения и клиническими исходами у пациентов с целиакией, язвенным колитом, болезнью Крона, мезентериальной ишемией, острым панкреатитом, менингококцемией, травмами брюшной полости, геморрагическим шоком, кардиогенным шоком, острой сердечной недостаточностью, в остром периоде ожоговой болезни, у ВИЧ-инфицированных, при остановке сердечной деятельности, после кардиохирургических операций, при критических состояниях и септическом шоке у пациентов ОРИТ [74, 82—90]. Высокие уровни I-FABP в плазме крови связаны со значительно более высокой смертностью в группе пациентов с COVID-19 и сепсисом [91]. Показано также, что уровень I-FABP в сыворотке коррелирует с общими показателями тяжести, такими как APACHE II и SOFA [92]. Уровни I-FABP у пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии связаны с 28-дневной смертностью и частотой неокклюзионной мезентериальной ишемии. Исследователи предположили, что у пациентов с септическим шоком повреждение энтероцитов могло быть связано с чрезмерным положительным балансом жидкости в раннем периоде после поступления в отделение интенсивной терапии [93]. Повышение уровня I-FABP в плазме более 100 пг/мл свидетельствует об острой мезентериальной ишемии и некрозе энтероцитов, при этом чувствительность составила 79,0%, а специфичность — 91,3% [89]. Получены доказательства того, что I-FABP как маркер очень чувствителен, так как его можно обнаружить на ранней стадии ишемии тонкой кишки, даже когда гистологические повреждения незначительны [81, 94]. Все эти особенности I-FABP как цитозольного белка с низкой молекулярной массой, его обильной и

специфической локализацией в эпителии кишечника делают его достаточно пригодным в качестве маркера повреждения кишечной стенки. Точность диагностики повреждения кишечной стенки может повыситься, если I-FABP используют в сочетании с другими биомаркерами. Однако неясно, может ли определение уровня I-FABP в сыворотке крови дифференцировать ишемию тонкой и толстой кишки или определять степень ишемии кишечника [95].

ГЛАВА 3. МАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ

Бактериальная транслокация характеризуется миграцией микроорганизмов и их эндотоксинов из просвета кишечника через слизистую оболочку в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и далее в системный кровоток [5, 96]. Одноклеточный эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника обычно предотвращает проникновение микроорганизмов через кишечную стенку, несмотря на их огромное количество [5]. Впервые проникновение бактерий из кишечника в системный кровоток была описана Дюрвандирингом (1881 год), а в 1979 году R.D. Berg и A.W. Garlington ввели термин «бактериальная транслокация» [97]. С тех пор феномен бактериальной транслокации является одной из главных причин развития «кишечного сепсиса», а главной теорией возникновения бактериальной транслокации на сегодняшний день принято считать "кишечно-лимфатическую" теорию. Обычно иммунные клетки МЛУ инактивируют большинство транслоцирующихся бактерий, но у пациентов ОРИТ в тяжелом/критическом состоянии ввиду нарушений со стороны иммунной системы выжившие бактерии или их эндотоксины, вредоносные биомолекулы DAMPS, вырабатываемые кишечником, проходят через МЛУ, и попадают в системный кровоток [98, 99].

К факторам, способствующим бактериальной транслокации кишечной микрофлоры относят: нарушения иммунитета слизистой кишечника; уменьшение выделения желчи; нарушения состава нормальной кишечной микрофлоры и избыточный бактериальный рост; циркуляторная гипоксия стенки кишечника и нарушение антиоксидантной защиты; и конечно же главным фактором является нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника.

Подробнее об этих факторах можно прочитать в ранее опубликованной монографии авторского коллектива [100].

В качестве наиболее надежных маркеров бактериальной транслокации на сегодняшний день считают: sCD14-ST (soluble CD14 subtype, presepsin) и LBP (lipopolysaccharide-binding protein). Существует 2 состояния рецепторов CD14: мембраносвязанные на макрофагах и моноцитах (membrane, mCD14) и циркулирующие в растворимой форме в кровотоке (soluble, sCD14). Связывание mCD-14 с различными компонентами микроорганизмов запускает через Toll-подобные рецепторы (TLR) провоспалительные пути с продукцией цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли) и активацией фагоцитоза бактериальных патогенов. В результате mCD14 подвергается протеолизу с образованием sCD14-ST, который можно определить в крови в течение 1,5–2 часов после начала инфекции (рисунок 4) [9, 101]. sCD14-ST считается маркером ранней фазы сепсиса, коррелировал с тяжестью протекания сепсиса и является прогностическим значимым фактором исходов у пациентов с сепсисом [10, 12, 102].

LBP — это белок острой фазы, вырабатываемый гепатоцитами в ответ на бактериемию. Он специфически взаимодействует с липидом А бактериального липополисахарида (LPS), затем связывается с рецептором CD14 и способствует провоспалительному ответу с высвобождением цитокинов (рисунок 4). Благодаря своему длительному периоду полураспада (2–3 дня) уровни LBP обнаруживаются в сыворотке в течение длительного времени после бактериемии, и он является надежным маркером бактериальной транслокации и сепсиса [15, 16, 103].

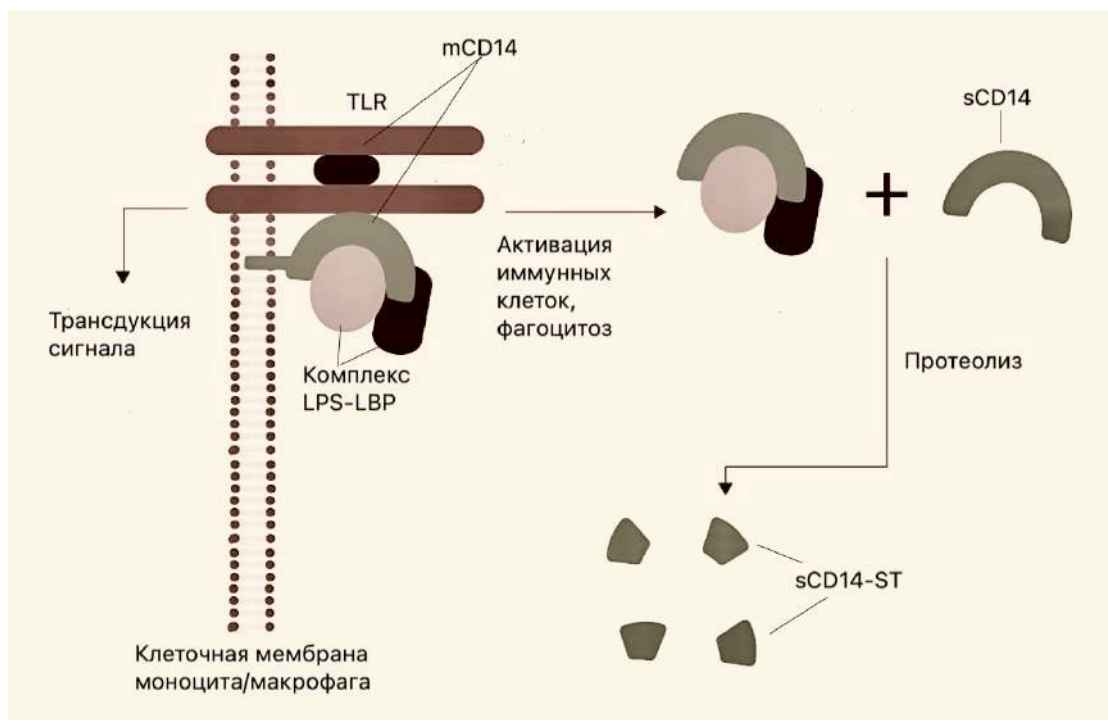


Рисунок 4 – Взаимодействие комплекса LPS-LBP (липополисахарид-липополисахарид связывающий белок) с Toll-подобными рецепторами (TLR) мембраны макрофагов/моноцитов. В результате чего запускается провоспалительный сигнальный путь, фагоцитоз бактериальных патогенов, а mCD14 (мембранный CD14) подвергается протеолизу с образованием растворимого sCD14-ST [104].

Нарушение целостности кишечного барьера с последующей усиленной бактериальной транслокацией являются первым шагом к тому, что кишечник становится основным провоспалительным органом, управляющим системным воспалительным ответом, приводящим к развитию и усугублению мультиорганной недостаточности и сепсиса.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БИОМАРКЕРОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ МУЛЬТИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

4.1 Дизайн исследования

Проведенное исследование - проспективное простое сравнительное клиническое исследование. Дизайн исследования одобрен Локальной комиссией по биоэтике НАО «Карагандинский медицинский университет (КМУ)» (протокол № 2 от 11.10.2022 г. присвоенный номер №12). Исследование проводилось согласно принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и согласно приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 мая 2015 года №348 «О внесении изменения в приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года №697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований».

Забор исследуемого материала (венозная кровь) проводился на базе четырех стационаров г. Караганды: Клиники НАО «КМУ», «Областной клинической больницы», «Многопрофильной больницы №1 г. Караганды», «Многопрофильной больницы №3 г. Караганды». На базе Научно-исследовательской лаборатории Института наук о жизни (НИЛ ИНоЖ) НАО «КМУ» проводился иммуноферментный анализ для определения исследуемых биомаркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки.

За период 2023-2025 гг. было обследовано 327 пациентов, разделенных на две группы:

- 1 группа (основная) - 227 пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции (MODS);
- 2 группа (контрольная) – 100 пациентов без MODS с идентичными патологиями.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет с MODS, а также пациенты без MODS с идентичными патологиями в качестве контрольной группы. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременные, пациенты с ВИЧ-инфекцией.

Исследование проводилось согласно принципам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 года с соблюдением правил надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и согласно приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 мая 2015 года №348 «О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года №697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований». Данное исследование было одобрено Локальной комиссией по биоэтике НАО «Карагандинский медицинский университет» (Протокол №2, присвоенный номер №12 от 20.09.2022).

Всем пациентам в условиях стационаров проводили клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Казахстан. MODS выставлялся согласно шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, таблица 2) [32]. Чем выше показатель, тем больше недостаточность оцениваемой системы. При сумме баллов не более 12 предполагаются множественные органые дисфункции, 13—17 баллов — предполагается переход дисфункции в

недостаточность, сумма баллов около 24 указывает на высокую вероятность летального исхода.

Также была проведена оценка риска смерти по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, таблица 3) [33]. Оценка по APACHE II = баллы за остроту процесса + баллы за возраст + баллы за хронический статус. Хронический статус здоровья: органная недостаточность (например, печеночная, сердечно-сосудистой, почечная, легочная) или иммунокомпрометированный статус должны предшествовать текущему случаю. Повышенные баллы связаны с увеличением риска смерти в стационаре.

Перед забором материала для исследования всем пациентам, а также родственникам, сопровождающих их, были разъяснены цели проводимого исследования, после согласия пациентов на участие в исследовании, ими было подписано информированное согласие. Для определения уровней LBP, sCD14-ST, I-FABP, REG3 α , Zonulin в сыворотке крови проводился забор венозной крови реанимационными медицинскими сестрами, процедурными медицинскими сестрами отделений.

Оценка по шкалам SOFA и APACHE II, забор венозной крови проводились в первый день постановки MODS, а также на 3 и 7 дни его развития. В контрольной данные исследования проводились в день госпитализации в стационар.

Забор, транспортировка и хранение венозной крови для определения в сыворотке крови исследуемых биомаркеров проводился по разработанному СОП «Методика забора, транспортировки и хранения биоматериала (сыворотки крови) у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции для определения биомаркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки». Для определения исследуемых биомаркеров методом иммуноферментного

анализа (ИФА) получали сыворотку крови путем центрифугирования пробирок с венозной кровью исследуемых пациентов в течение 20 минут при 1000хg, после чего гель в пробирке полностью разделял сыворотку от сгустка.

Таблица 2. Критерии оценки органных дисфункций по шкале SOFA.

| Система | Баллы | | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|--|--|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Дыхательная (рO ₂ /FiO ₂ , мм.рт.ст.) | ≥400 | <400 | <300 | <200 с респираторной поддержкой | <100 с респираторной поддержкой |
| Коагуляция (тромбоциты, х10 ⁹ /л) | ≥150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Печень (билирубин, мкмоль/л) | <20 | 20-32 | 33-101 | 102-204 | ≥204 |
| Сердечно- сосудистая | САД ≥70 мм.рт.с т. | САД <70 мм.рт. .ст. | Допамин <5 или добутамин в любой дозировке | Допамин 5,1- 15 или эпинефрин/ норэпинефрин <0,1 | Допамин >15или эпинефрин/ норэпинефрин >0,1 |
| Оценка центральной нервной системы (ЦНС) по шкале ком Глазго | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Почки (креатинин, мкмоль/л) | <110 | 110- 170 | 171-299 | 300-440 либо диурез менее 500 мл/сут | >400 либо диурез менее 200 мл/сут |
| Примечание - Дозы катехоламинов отображены в мкг/кг/мин, применяемые как минимум в течение 1 часа. | | | | | |

Таблица 3. Критерии оценки риска смерти по шкале APACHE II.

| Физиологические значения | Баллы | | | | | | | | |
|--|-----------------------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------|
| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 |
| Температура тела (°C) | 41 | 39 — 40,9 | — | 38,5 — 38,9 | 36 — 38,4 | 34 — 35,9 | 32 — 33,9 | 30 — 31,9 | ≤ 29,9 |
| Среднее артериальное давление (мм рт. ст.) | ≥ 160 | 130 — 159 | 110 — 129 | — | 70 —109 | — | 50 — 69 | — | ≤ 49 |
| Частота сердечных сокращений | ≥ 180 | 140 — 179 | 110 — 139 | — | 70 —109 | — | 55 — 69 | 40 — 54 | ≤ 39 |
| Частота дыхания | ≥ 50 | 35 — 49 | — | 25 — 34 | 12 — 24 | 10 — 11 | 6 — 9 | — | ≤ 5 |
| Парциальное давление кислорода в артериальной крови (рАО2) если фракция кислорода FiO2 <50%, альвеолярно-артериальный кислородный градиент (A-a DO2) если ≥ 50% | 500 | 350 — 499 | 200 — 349 | — | > 70 | 61 — 70 | — | 55 — 60 | <55 |
| рН артериальной крови | ≥ 7,7 | 7,6 — 7,69 | — | 7,5 —7,59 | 7,33 — 7,49 | — | 7,25 — 7,32 | 7,15 — 7,24 | < 7,15 |
| Натрий в сыворотке (ммоль/л) | ≥ 180 | 160 – 179 | 155 – 159 | 15 0– 154 | 130– 149 | — | 120– 129 | 111– 119 | ≤ 110 |
| Калий в сыворотке (ммоль/л) | ≥ 7 | 6 — 6,9 | — | 5,5 — 5,9 | 3,5 — 5,4 | 3 — 3,4 | 2,5 — 2,9 | — | < 2,5 |
| Сывороточный креатинин (мкмоль/л) – баллы умножаются на 2 при острой почечной недостаточности (ОПН) | ≥350 | 200 — 349 | 1,50 — 199 | — | 60 —149 | — | <60 | — | — |
| Гематокрит (%) | ≥ 60 | — | 50 — 59,9 | 46 — 49,9 | 30 — 45,9 | — | 20 — 29,9 | — | < 20 |
| Лейкоциты (в 10 ⁹ /л) | ≥ 40 | — | 20 — 39,9 | 15 — 19,9 | 3 — 14,9 | — | 1 — 2,9 | — | < 1 |
| Шкала комы Глазго | Оценка = 15 минус фактическая ШКГ | | | | | | | | |
| Добавить 0 баллов за возраст < 44 лет; 2 балла за возраст 45 - 54 года; 3 балла за возраст 55 - 64 года; 5 баллов за возраст 65 - 74 года; 6 баллов за возраст ≥ 75 лет. | | | | | | | | | |
| Добавить баллы за хронический статус: 2 балла больному после операции с иммунодефицитом или эпизодом тяжелой органной недостаточности; 5 баллов неоперированному пациенту или больному с иммунодефицитом или эпизодом тяжелой органной недостаточности после экстренной операции | | | | | | | | | |

Для определения исследуемых биомаркеров были использованы коммерческие наборы для человеческой крови с микропланшетами ELISA Kit for Presepsin (sCD14-ST, Human) и ELISA Kit for Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP, Human), ELISA Kit for Fatty Acid Binding Protein 2 intestinal (FAB2, Human), ELISA Kit for Regenerating islet Derived Protein 3 Alpha (REG3a, Human), ELISA Kit for Haptoglobin (Zonulin, Human) от Cloud-Clone Corp., USA. Лабораторная часть исследования проводилась в Научной лаборатории Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» с соблюдением требований принципов надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice).

Более подробно методика забора, транспортировки и хранения венозной крови, а также методика определения маркеров в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа описаны в ранее опубликованной монографии авторского коллектива [100].

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, построением дерева решений и тепловой карты. При этом $\alpha=0,05$, $1-\beta=80\%$. Статистически значимыми считались результаты при $p\text{-level}<0,05$.

4.2 Характеристика материала исследования

Пациенты контрольной и основной групп не отличались по возрасту, полу, сопутствующей патологии ($p\text{-level}=0,133$, $p\text{-level}=0,672$ и $p\text{-level}=0,441$, соответственно, таблица 4).

Таблица 4. Исследуемые пациенты основной и контрольной групп.

| Критерий/Группа | | Пациенты с MODS (n=227) | Пациенты без MODS (n=100) | p-level |
|--|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|
| Возраст | | 64,0 (51,0-73,0) | 62,0 (46,5-70,0) | 0,133 |
| Пол | мужской | 51,5% | 49,0% | 0,672 |
| | женский | 48,5% | 51,0% | |
| Сопутствующая патология | + | 78,9% | 75,0% | 0,441 |
| | - | 21,1% | 25,0% | |
| Основная патология | Терапевтическая | 38,0% | 42,0% | 0,582 |
| | Хирургическая | 62,0% | 58,0% | |
| Баллы по шкале SOFA (день 1) | | 5,0 (3,0-8,0) | 0,0 (0,0-0,0) | 0,0000 |
| Баллы по шкале APACHE II (день 1) | | 16,0 (11,0-21,0) | 6,0 (4,0-8,0) | 0,0000 |
| Летальность | + | 44,9% | 0% | 0,0000 |
| | - | 55,1% | 100% | |
| Примечание: для возраста, баллов по шкале SOFA и APACHE II даны Me (медиана) и Q1-Q3 (нижний и верхний квартили) | | | | |

Контрольная группа была подобрана с идентичными патологиями, которые были у пациентов с MODS ($p\text{-level}=0,582$). Терапевтические пациенты ($n=86$ в основной группе, $n=42$ в контрольной) поступали с диагнозами: заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца), пневмонии, острые нарушения мозгового кровообращения, циррозы печени. Хирургические патологии ($n=141$ в основной группе, $n=58$ в контрольной): осложнения язвенной болезни, тяжёлый острый или некротизирующий панкреатит, острый холецистит, острый аппендицит, интраабдоминальная инфекция, ущемленная грыжа, острая кишечная непроходимость, раневая инфекция, инфекция мочевого тракта, злокачественные новообразования.

В основной группе летальность составила 44,9% ($n=102$), из общего числа которых 48 пациентов (47%) умерло в первые два дня госпитализации в ОРИТ.

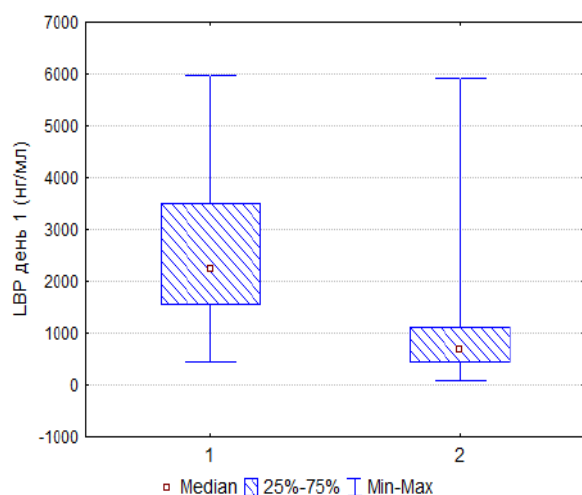
4.3 Результаты иммуноферментного анализа биомаркеров повреждения кишечной стенки и бактериальной транслокации в исследуемых группах.

Медианные значения исследуемых биомаркеров в контрольной группе были статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с MODS: уровень LBP снижен на 69,3% ($p = 0,00001$), sCD14-ST — на 78,1% ($p = 0,00001$), I-FABP — 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. В динамике (сравнение маркеров на 1,3,7 дни) изменений ни в одном из маркеров в основной группе не было найдено ($p\text{-level}=0,081$ для LBP,

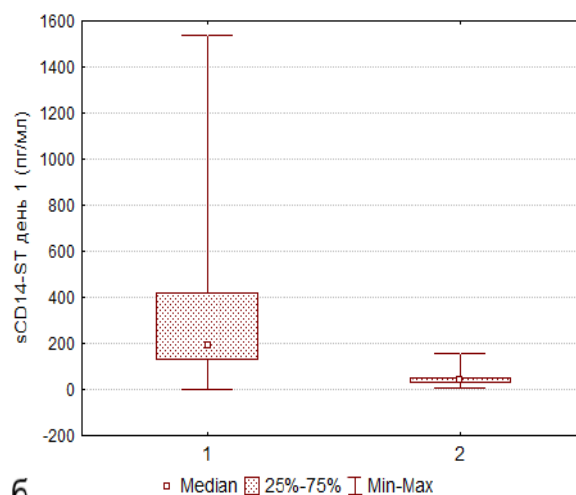
p-level=0,525 для sCD14-ST, p-level=0,862 для I-FABP, p-level=0,538 для Reg3 α , p-level=0,111 для Zonulin).

Таблица 5. Уровни LBP, sCD14-S, I-FABP, REG3 α и Zonulin в 1 день в исследуемых группах пациентов.

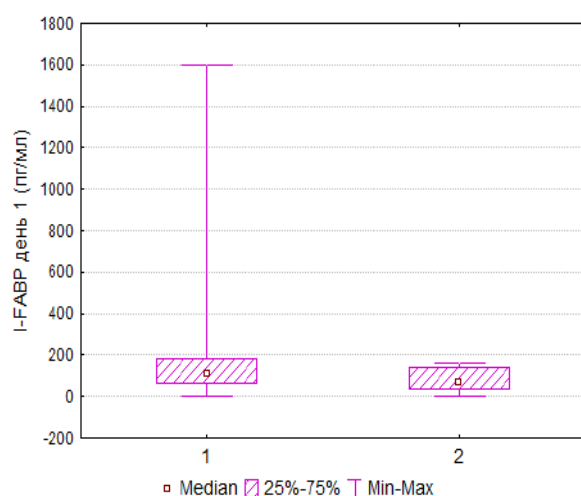
| Критерий | Пациенты с MODS (n=227) | Пациенты без MODS (n=100) | Z | p-level |
|--|--|--|----------|-----------------|
| LBP (нг/мл) | 2231,95 (1569,30- 3513,25) | 684,76 (451,38- 1106,70) | 10,827 | 0,00001 |
| sCD14-ST (пг/мл) | 191,62 (128,47-416,20) | 41,90 (32,95-50,47) | 13,122 | 0,00001 |
| I-FABP (пг/мл) | 112,00 (63,00-180,80) | 68,48 (35,06-143,12) | 4,708 | 0,000003 |
| Reg3 α (нг/мл) | 20,40 (11,55-43,04) | 12,90 (6,36-19,66) | 5,710 | 0,00001 |
| Zonulin (пг/мл) | 458,90 (222,25-1023,33) | 173,63 (38,70-297,79) | 8,006 | 0,00001 |
| Примечание: даны значения Me (медиана), Q1-Q3 (нижний и верхний квартили), Z – критерий Манна-Уитни, p-level – p-значение. | | | | |



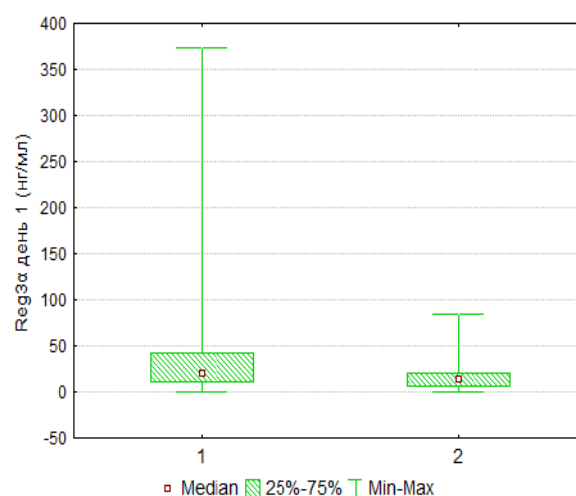
а



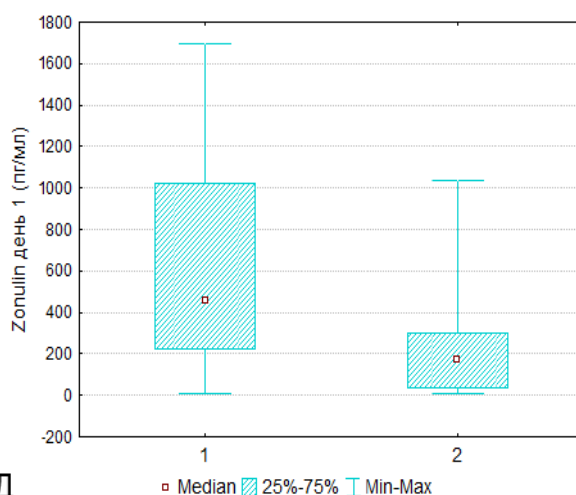
б



в



г



д

Рисунок 5. Уровни LBP (а), sCD14-ST (б), I-FABP (в), REG3α (г) и Zonulin (д) в 1 день в исследуемых группах пациентов: 1 – основная группа (пациенты с MODS), 2 – контрольная группа (пациенты без MODS). Даны медиана (Me), межквартильный интервал (25%-75%), минимум-максимум (Min-Max) и p-level (p).

4.4 Результаты иммуноферментного анализа биомаркеров повреждения кишечной стенки и бактериальной транслокации у пациентов с MODS в зависимости от летального исхода

У пациентов с летальным исходом были выявлены статистически значимо более высокие уровни нескольких ключевых маркеров. Так, концентрация sCD14-ST на 1-е сутки была выше на 18% ($p = 0,043$), I-FABP на 3-и сутки — на 47,8% ($p = 0,004$), а Reg3 α — на 1-е и 3-и сутки — на 40,1% и 47,2% соответственно ($p = 0,010$ и $p = 0,049$). Напротив, уровень LBP на 7-е сутки оказался статистически значимо ниже у умерших пациентов на 23,7% ($p = 0,006$).

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, $p = 0,00001$). 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 (таблица 6).

Полученные данные подтверждают результаты предыдущих исследований. По данным ранее проведенных исследований уровни маркеров бактериальной транслокации (sCD14-ST и LBP) в сыворотке крови были значимо выше у пациентов с сепсисом и септическим шоком по сравнению с группой здоровых людей, а также коррелировали с показателями 28-дневной смертности [15, 16, 105-109]. А более высокие уровни I-FABP и Zonulin в сыворотке крови были связаны с более высокой смертностью [70, 91, 110].

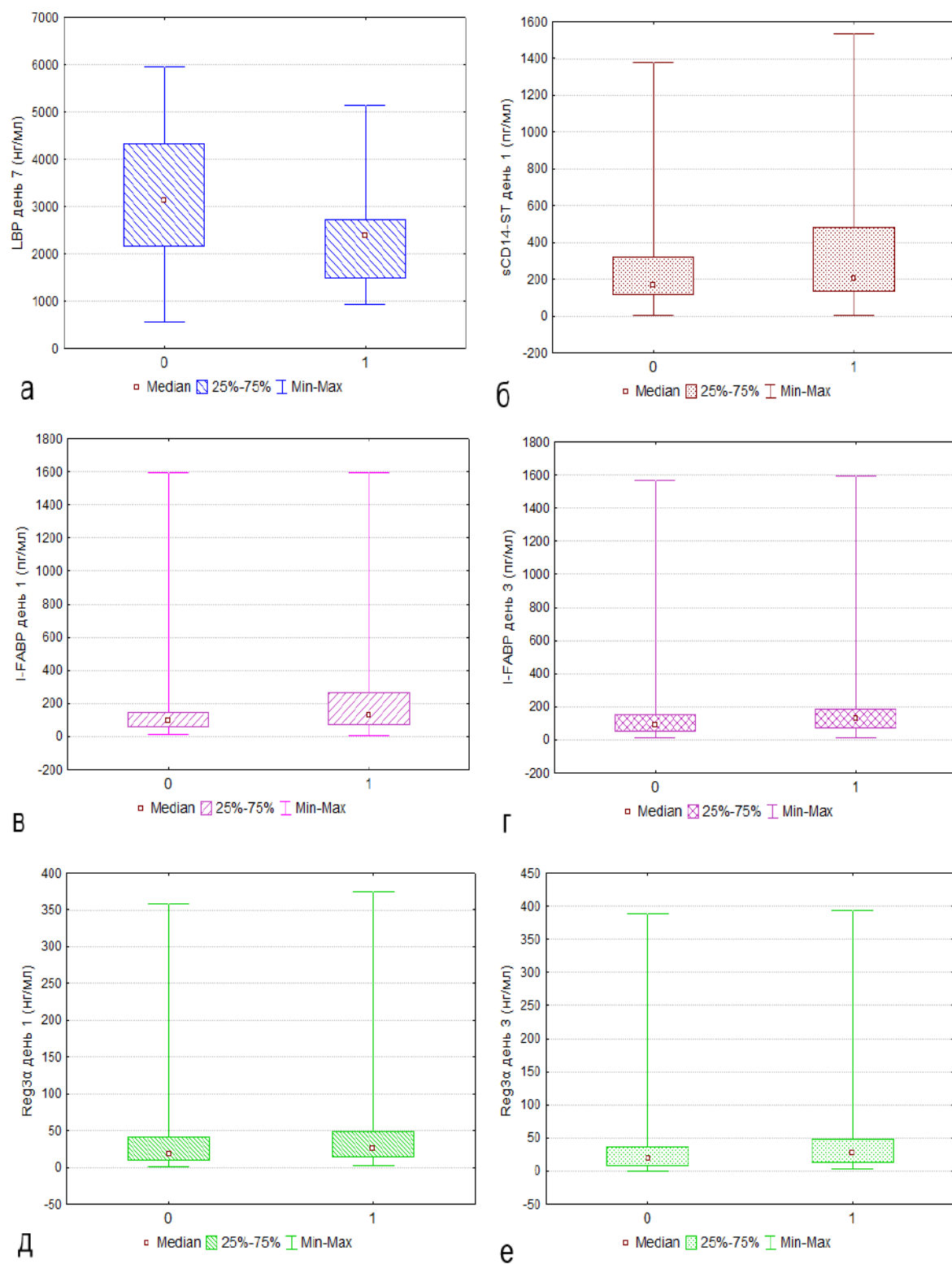


Рисунок 6. Уровни LBP (а) на 7 день, sCD14-ST (б) на 1 день, I-FABP (в, г) на 1 и 3 дни, REG3α (д, е) на 1 и 3 дни развития MODS у умерших (1) и выживших (0) пациентов. Даны медиана (Me), межквартильный интервал (25%-75%), минимум-максимум (Min-Max) и p-level (p).

Таблица 6. Уровни LBP, sCD14-ST, I-FABP, REG3α, Zonulin, баллы по шкалам SOFA и APACHE II в 1, 3, 7 дни после постановки диагноза MODS в зависимости от летального исхода.

| Критерий | | Летальность – (n=125) | Летальность + (n=102) | p-level |
|---------------------|-----------|----------------------------|------------------------------|--------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| LBP (нг/мл) | День 1 | 2256,68 (1431,6-3407,7) | 2230,70 (1630,60-3809,25) | 0,686 |
| | День 3 | 2535,55 (1600,2-3890,1) | 2008,03 (1528,20-3267,75) | 0,166 |
| | День 7 | 3118,85 (2156,2-4318,8) | 2379,75 (1489,45-2727,55) | 0,006 |
| sCD14-ST (пг/мл) | День 1 | 165,98 (118,60-322,32) | 204,24 (137,65-483,46) | 0,043 |
| | День 3 | 171,29 (118,60-345,87) | 202,20 (124,46-455,20) | 0,232 |
| | День 7 | 165,15 (111,40-365,77) | 235,20 (107,06-393,16) | 0,503 |
| I-FABP (пг/мл) | День 1 | 93,70 (57,10-143,30) | 131,30 (76,20-267,10) | 0,004 |
| | День 3 | 88,30 (50,00-150,10) | 130,50 (71,00-185,30) | 0,018 |
| | День 7 | 86,80 (50,40-126,60) | 101,50 (54,00-140,00) | 0,342 |
| Reg3α (нг/мл) | День 1 | 18,53 (9,62-41,30) | 25,97 (14,96-48,25) | 0,010 |
| | День 3 | 18,62 (9,10-36,67) | 28,16 (13,57-48,90) | 0,049 |
| | День 7 | 16,57 (8,78-31,80) | 22,04 (11,16-52,22) | 0,131 |
| Zonulin (пг/мл) | День 1 | 416,10 (215,62-917,84) | 493,84 (228,62-1243,33) | 0,276 |
| | День 3 | 453,80 (217,58-876,40) | 511,24 (244,92-1213,33) | 0,238 |
| | День 7 | 437,68 (224,44-931,88) | 599,54 (258,80-727,79) | 0,732 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|--------|--------------------|---------------------|----------------|
| Баллы по шкале SOFA | День 1 | 4,0 (3,0-5,0) | 7,0 (5,0-9,0) | 0,00001 |
| | День 3 | 3,0 (2,0-5,0) | 7,0 (5,0-8,0) | 0,00001 |
| | День 7 | 2,0 (0,5-3,0) | 6,0 (4,0-10,0) | 0,00001 |
| Баллы по шкале APACHE II | День 1 | 12,0 (9,0-16,0) | 20,0 (16,0-24,0) | 0,00001 |
| | День 3 | 9,5 (6,0-14,0) | 20,0 (13,5-23,0) | 0,00001 |
| | День 7 | 8,0 (5,0-12,0) | 16,5 (12,0-27,0) | 0,00002 |
| Примечание: даны значения Me (медиана), Q1-Q3 (нижний и верхний квартили), p-level (p-значение). | | | | |

4.5 ROC-анализ изучаемых маркеров у пациентов с MODS для прогнозирования летального исхода

Для определения пороговых значений изучаемых маркеров и показателей шкал, при которых увеличивается шанс летального исхода у пациентов с MODS, был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в таблице 7 и на рисунке 7. Полученные данные подтверждают предыдущие исследования, где пороговый уровень sCD14-ST в качестве предиктора сепсиса был от 317 до 729 пг/мл, а 28-дневной смертности - 685 пг/мл [107], уровни I-FABP выше 100 пг/мл указывали на мезентериальную ишемию и некроз энтероцитов и были связаны с более высокой смертностью [110], пороговое значение Zonulin в сыворотке крови для прогнозирования летального исхода было >1,5 нг/мл [78]. Полученные результаты могут подтверждать гипотезу, что у пациентов с MODS в тяжелом/критическом состоянии в следствие нарушений микроциркуляции кишечника, происходит каскад реакций, который нарушает защитный барьер кишечника от

патогенных микроорганизмов (о чем свидетельствуют повышенные уровни I-FABP, REG3 α и Zonulin в крови). Данные изменения приводят к усилению бактериальной транслокации (повышение sCD14-ST), вследствие чего усиливается системный иммунный ответ, ухудшается течение органной дисфункции и повышается риск летального исхода. Представленные маркеры повреждения кишечника потенциально могут быть диагностическим критерием дисфункции кишечника в дополнение к таким существующим шкалам мультиорганной дисфункции, как SOFA и APACHE II [111]. Так как ROC-анализ показал значимость только для 3 биомаркеров – IFAB, sCD14-ST, Reg3 α , дальнейший прогноз по развитию летального исхода в основной группе (пациенты с MODS) с учетом критических значений уровней биомаркеров проводился по данным трем биомаркерам.

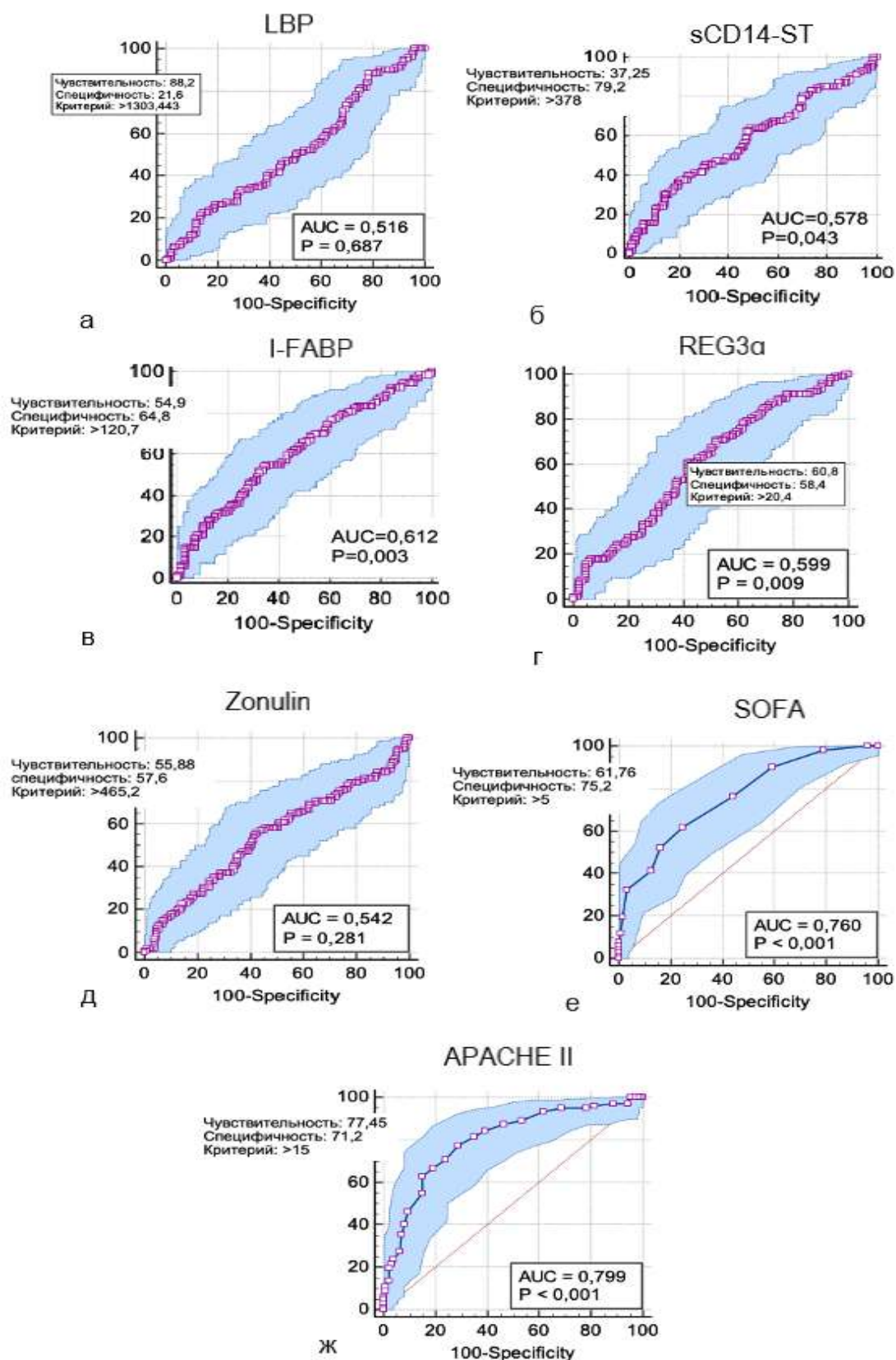


Рисунок 7. ROC-кривые для уровней LBP (а), sCD14-ST (б), I-FABP (в), REG3α (г), Zonulin (д), баллов по шкалам SOFA (е) и APACHE II (ж) на 1 сутки у пациентов с MODS

Таблица 7. Расчёты шанса развития летального исхода у пациентов с MODS.

| Модели прогноза | Отношение шансов (OR) | 95% доверительный интервал | p-level |
|--|-----------------------|----------------------------|---------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| I-FABP >120,7 пг/мл | 2,15 | 1,26-3,68 | 0,005 |
| Reg3α >20,4 нг/мл | 1,93 | 1,13-3,28 | 0,016 |
| sCD14-ST >378 пг/мл | 2,06 | 1,15-3,68 | 0,015 |
| I-FABP >120,7 пг/мл + Reg3α >20,4 нг/мл | 2,37 | 1,27-3,43 | 0.007 |
| I-FABP >120,7 пг/мл + sCD14-ST >378 пг/мл | 3,15 | 1,56-6.36 | 0,001 |
| Reg3α >20,4 нг/мл + sCD14-ST >378 пг/мл | 2,9 | 1,37-6,14 | 0,006 |
| I-FABP >120,7 пг/мл + Reg3α >20,4 нг/мл + sCD14-ST >378 пг/мл | 3,61 | 1,44-9,04 | 0.006 |
| APACHE II >15 баллов | 8,49 | 4,64-15,54 | 0,0001 |
| APACHE II >15 баллов + I-FABP >120,7 пг/мл | 5,34 | 2,74-10,42 | 0,0001 |
| APACHE II >15 баллов + Reg3α >20,4 нг/мл | 5,06 | 2,77-9,25 | 0,0001 |
| APACHE II >15 баллов + sCD14-ST >378 пг/мл | 7,38 | 2,70-20,17 | 0,0001 |
| APACHE II >15 баллов + I-FABP >120,7 пг/мл + Reg3α >20,4 нг/мл + sCD14-ST >378 пг/мл | 24,8 | 3,24-189,89 | 0,002 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|--------------|--------------------|---------------|
| SOFA >5 баллов | 4,9 | 2,77-8,66 | 0,0001 |
| SOFA >5 баллов + I-FABP >120,7 пг/мл | 6,27 | 2,92-13,46 | 0,0001 |
| SOFA >5 баллов + Reg3 α >20,4 нг/мл | 3,93 | 2,06-7,52 | 0,0001 |
| SOFA >5 баллов + sCD14-ST >378 пг/мл | 5,19 | 2,13-12,62 | 0,0003 |
| SOFA >5 баллов + I-FABP >120,7 пг/мл + Reg3 α >20,4 нг/мл + sCD14-ST >378 пг/мл | 16,53 | 2,11-129,46 | 0,008 |
| APACHE II >15 баллов + SOFA >5 баллов + I-FABP >120,7 пг/мл | 7,71 | 3,23-18,39 | 0,0001 |
| APACHE II >15 баллов + SOFA >5 баллов + sCD14-ST >378 пг/мл | 10,54 | 3,04-36,5 | 0,0002 |

4.6 Результаты расчётов шанса развития летального исхода у пациентов с MODS с учетом изучаемых маркеров

С учетом отсутствия значимой сильной корреляционной взаимосвязи между IFAB, sCD14-ST и Reg3 α , прогноз по развитию летального исхода у пациентов с MODS проводился по каждому маркеру отдельно, а также при сочетании маркеров и в комбинации со шкалами SOFA и APACHE II с учетом определенных ROC-анализом критических значений (таблица 7).

Из таблицы 7 видно, что при сочетании повышения I-FABP >120,7 пг/мл, Reg3 α >20,4 нг/мл, sCD14-ST >378 пг/мл, а также баллов по шкале APACHE II >15 на 1 сутки развития MODS, шанс 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, шанс развития летального исхода в 16,53 раза выше.

4.7 Модели прогноза летального исхода у пациентов с MODS на основе результатов регрессионного анализа

Для определения наиболее достоверной и точной модели прогнозирования летального исхода у пациентов с MODS с использованием маркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки, а также шкал SOFA и APACHE II была использована бинарная логистическая регрессия в программе SPSS. Сводные данные по регрессионному анализу приведены в таблице 8.

Таблица 8. Модели прогноза летального исхода у пациентов с MODS на основе результатов регрессионного анализа.

| Модель | % случаев классифицирован верно | Площадь под ROC- кривой (AUC) | R ² (мера определённости по Коксу и Шелу) | p-level |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------|
| SOFA | 69,6 | 0,76 | 0,208 | < 0,0001 |
| SOFA + I-FABP + sCD14-ST | 70,0 | 0,78 | 0,236 | < 0,0001 |
| SOFA + sCD14-ST | 71,4 | 0,76 | 0,229 | < 0,0001 |
| SOFA + I-FABP | 68,3 | 0,77 | 0,223 | < 0,0001 |
| APACHE II | 74,5 | 0,80 | 0,251 | < 0,0001 |
| APACHE II + I-FABP + sCD14-ST | 74,9 | 0,82 | 0,277 | < 0,0001 |
| APACHE II + sCD14-ST | 74,5 | 0,81 | 0,269 | < 0,0001 |
| APACHE II + I-FABP | 75,8 | 0,81 | 0,266 | < 0,0001 |

Исходя из данных таблицы 8 можно сделать вывод о том, что модель прогнозирования летального исхода с применением шкалы APACHE II и определением уровня I-FABP в сыворотке крови у пациентов с MODS является наиболее точной в распознавании вероятности наступления летального исхода у пациентов с MODS. Точность исполнения прогноза составляет 75,8 %.

Вероятность наступления события (p) для некоторого случая (в нашем случае летального исхода) рассчитывается по формуле:

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

где e — основание натуральных логарифмов = 2,71;

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

X — значения независимых переменных (в нашем случае баллы по шкале APACHE II и уровень I-FABP в сыворотке крови), b — коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a — некоторая константа, которая также рассчитывается в ходе бинарной логистической регрессии.

Значения коэффициентов b и константы, a для расчёта вероятности летального исхода получены в результате регрессионного анализа, таким образом получаем уравнение бинарной логистической регрессии:

$$z = -3,389 + 0,001 \cdot (\text{уровень I-FABP в сыворотке крови}) + 0,182 \cdot (\text{баллы по шкале APACHE II}).$$

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит (пациент выживет), в противном случае предполагается наступление события (летальный исход).

Пример 1.

Пациент А., поступил в ОРИТ с синдромом мультиорганной дисфункции на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии. При поступлении уровень I-FABP в сыворотке крови – 155,5 пг/мл, оценка по шкале APACHE II – 23.

По формуле рассчитываем значение z :

$$z = -3,389 + 0,001 \cdot 141,7 + 0,182 \cdot 23 = 0,9387$$

Далее вероятность наступления события (p)

$$p = 1/(1+e^{-z}) = 1/(1+2,71^{-0,9387}) = 0,7183$$

Данное значение p больше 0,5, значит можно предположить, что у данного пациента высока вероятность летального исхода.

Пример 2.

Пациент Б, поступил в ОРИТ с синдромом мультиорганной дисфункции на фоне острого нарушения мозгового кровообращения. При поступлении уровень I-FABP в сыворотке крови – 93,1 пг/мл, оценка по шкале APACHE II – 7.

По формуле рассчитываем значение z :

$$z = -3,389 + 0,001 \cdot 93,1 + 0,182 \cdot 7 = -2,0219$$

Далее вероятность наступления события (p)

$$p = 1/(1+e^{-z}) = 1/(1+2,71^{-(2,0219)}) = 0,1176$$

Данное значение p меньше 0,5, значит можно предположить, что данный пациент с высокой вероятностью выживет.

На данную математическую модель получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 53726 от «22» января 2025 года (Приложение А).

4.8 Модели прогноза летального исхода у госпитализированных пациентов на основе результатов регрессионного анализа

Так как, у госпитализированных пациентов не всегда сразу возникает мультиорганная дисфункция нами проведен регрессионный анализ общей когорты пациентов (с и без MODS) для определения наиболее достоверной и точной модели прогнозирования летального исхода. Для оценки прогностической значимости маркера кишечной проницаемости I-FABP и шкалы APACHE II как наиболее удачной модели была построена логистическая модель, включающая 327 пациентов. Пациенты были распределены с помощью переменной ранжирования рандомно на выборки 80% на 20%, что согласно расчетам 261 наблюдение в обучающей группе и 66 – в валидационной выборке.

По сравнению с моделью, включающей в себя только шкалу APACHE II (общая точность - 81,6%, для выживших - 90,82% и для умерших - 64,4%), 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 $R^2=0.587$). Наиболее значимым прогностическим фактором оказалась переменная APACHE II ($\text{Exp}(B)=1.314$, $p<0.001$). Переменная I-FABP была статистически значимым, но слабым ($\text{Exp}(B)=1.002$, $p=0.024$). Модель продемонстрировала хороший баланс между чувствительностью и специфичностью, однако в валидационной выборке показатели ухудшились: чувствительность снизилась до 53.3%, а точность прогноза летальность до 40%. F1-оценка приняла значение 0.457, а площадь под кривой ROC – 0.733, что соответствует умеренному качеству модели. Следовательно, валидация показала, что хотя модель

статистически значима и хорошо коррелируют чувствительность и специфичность в обучающей выборке, ее обобщающая способность ограничена.

С целью углубления анализа и выявления характера взаимодействия между I-FABP и APACHE II дополнительно применены методы дерева решений и тепловой карты (рисунок 8). Решено было построить дерево решений с минимальным размером узла 20, что выявило критически важный кластер пациентов с максимальным риском развития летального исхода: при APACHE II более чем на 18 баллов и I-FABP > 243.35 пг/мл. При такой комбинации вероятность риска развития летального исхода достигла до 77%, что значительно повышают базовую летальность в группе с I-FABP > 200 пг/мл. Эти данные дополняют и усиливают результаты логистической модели, которая хоть и показала статистически значимое взаимодействие переменных ($p=0.037$), но с минимальным клиническим эффектом ($\text{Exp}(B)=1.000$). Обнаружено, что при APACHE II > 18.5 и I-FABP > 243.35 вероятность летального исхода составляет 77% (17 из 22 случаев).

Анализ тепловой карты, отражающей зависимость летальности от уровней I-FABP и баллов по шкале APACHE II, подтверждает наличие выраженного взаимодействия между этими двумя предикторами. Визуализация позволяет чётко проследить, что наибольшая вероятность летального исхода наблюдается в зоне, где значения I-FABP превышают 200–240 мкг/л, а APACHE II — 18–20 баллов (рисунок 9).

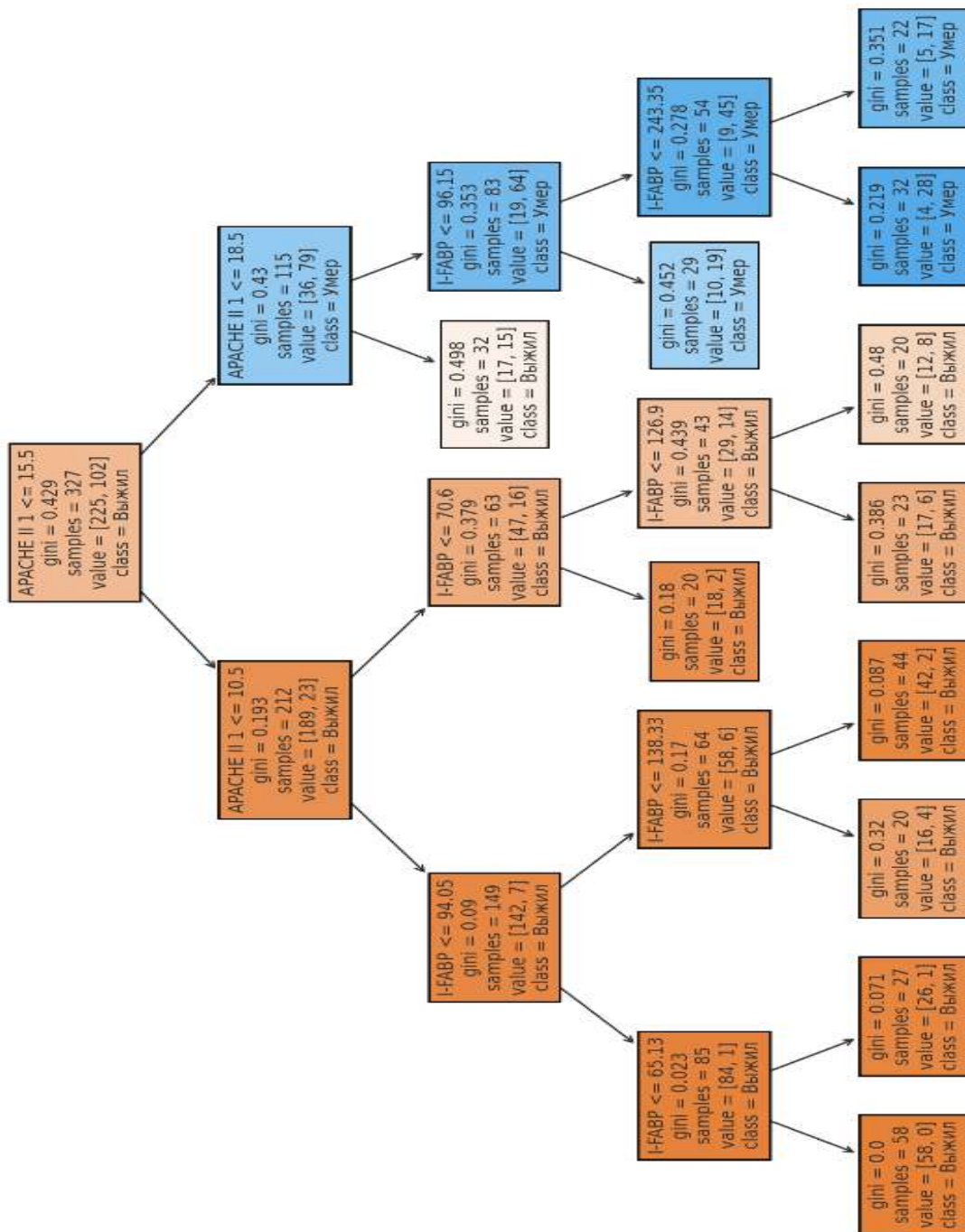


Рисунок 8. Дерево решений с минимальным размером узла 20.

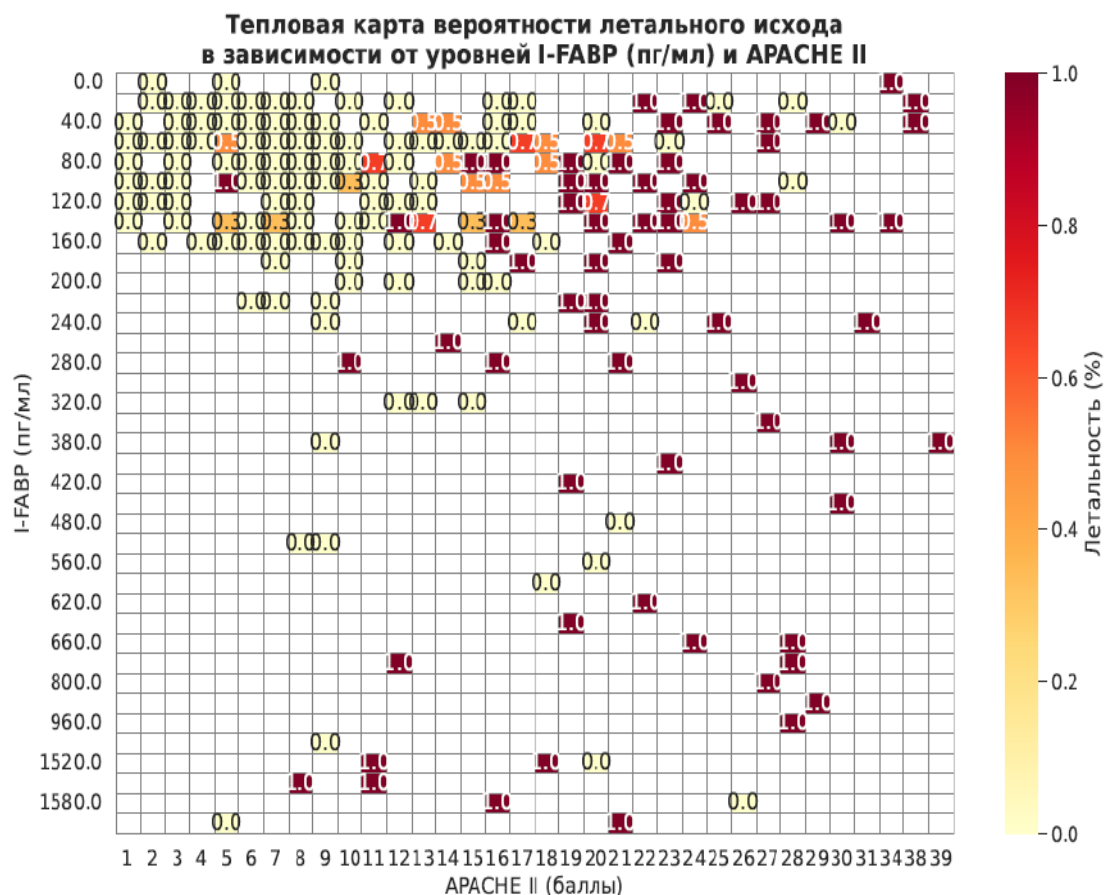


Рисунок 9. Тепловая карта вероятности взаимосвязи APACHE II и I-FABP.

Именно в этой области карта демонстрирует наиболее интенсивное окрашивание, соответствующее уровню летальности более 60–70%. Это полностью согласуется с результатами, полученными при построении дерева решений, где было показано, что сочетание $APACHE\ II > 18.5$ и $I-FABP > 243.35$ ассоциировано с летальностью 77%.

Примечательно, что ни один из параметров по отдельности, ни высокий уровень I-FABP при низких баллах APACHE II и наоборот, не приводит к столь высокой вероятности неблагоприятного исхода. Только их сочетание обуславливает резкий скачок риска, что свидетельствует о нелинейной природе взаимодействия и синергетическом эффекте. Это подтверждает и логистическая модель,

которая хотя и показала статистическую значимость взаимодействия, не отразила его клинической силы ($\text{Exp}(B) = 1.000$).

Использование дерева решений и тепловой визуализации позволило выявить клинически значимую зону риска, не отражённую в полной мере логистической моделью. Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к анализу данных при построении прогностических моделей в интенсивной терапии.

Вероятность наступления летального исхода (p) вновь рассчитываем по формуле:

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

где e — основание натуральных логарифмов = 2,71;

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

X — значения независимых переменных (в нашем случае баллы по шкале АРАСНЕ II и уровень I-FABP в сыворотке крови), b — коэффициенты, расчёт которых является задачей бинарной логистической регрессии, a — некоторая константа, которая также рассчитывается в ходе бинарной логистической регрессии.

Значения коэффициентов b и константы, a для расчёта вероятности летального исхода получены в результате регрессионного анализа, таким образом получаем уравнение бинарной логистической регрессии:

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

Если для p получится значение меньше 0,5, то можно предположить, что событие не наступит (пациент выживет), в противном случае предполагается наступление события (летальный исход).

Пример 1.

Пациент В., госпитализирован в отделение с диагнозом: «ИБС. Стенокардия напряжения. ФК 2. Кардиомиопатия смешанного генеза (ишемическая, гипертензивная). Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. ХСН с сохранной ФВ 52%. ФК 2 (NYHA), стадия С (АНА/АСС). Двухсторонний гидроторакс». При поступлении уровень I-FAВР в сыворотке крови – 10,56 пг/мл, оценка по шкале АРАСНЕ II – 10.

По формуле рассчитываем значение z:

$$z = -5,102 + 0,002 \cdot 10,56 + 0,273 \cdot 10 = -2,351$$

Далее вероятность наступления события (p)

$$p = 1/(1+e^{-z}) = 1/(1+2,71^{-(2,351)}) = 0,0876$$

Данное значение p меньше 0,5, значит можно предположить, что у данный пациент с высокой вероятностью выживет.

Пример 2.

Пациент Г, госпитализирован в отделение с диагнозом: «ИБС. Ишемическая кардиомиопатия. ПИМ (2007г., 2014г.) Персистирующая форма фибрилляции предсердий CHA2DS2VASc - 5 баллов на фоне HAS-BLED - 2 балла. Артериальная гипертензия 3 степени, риск 4. ХСН с ФВ 31% ФК 3. Стадия С по АНА/АСС». При поступлении уровень I-FAВР в сыворотке крови – 123,6 пг/мл, оценка по шкале АРАСНЕ II – 20.

По формуле рассчитываем значение z:

$$z = -5,102 + 0,002 \cdot 123,6 + 0,273 \cdot 20 = 0,6052$$

Далее вероятность наступления события (p)

$$p = 1/(1+e^{-z}) = 1/(1+2,71^{-0,6052}) = 0,6464$$

Данное значение p больше 0,5, значит можно предположить, что у данного пациента высока вероятность летального исхода.

По данной математической модели создан онлайн калькулятор для прогнозирования летального исхода у госпитализированных

пациентов LOP MODS (свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом № 56240 от «1» апреля 2025 года, Приложение А).

Для запуска онлайн-калькулятора необходимо перейти по ссылке <https://speccters.github.io/calc/> или представленному ниже Qr-коду:



В браузере открывается два онлайн калькулятора: LOP MODS (Lethal outcome prediction in multiple organ dysfunction syndrome), который представлен из строки «Уровень I-FABP в сыворотке крови (пг/мл)» и строки «Баллы по шкале APACHE II» и собственно калькулятор шкалы APACHE II (рисунок 10).

В калькуляторе LOP MODS рассчитать вероятность риска развития летального исхода возможно двумя способами: если балл APACHE II известен и если он не известен.

В первом варианте пользователь вбивает в строку «уровень I-FABP в сыворотке крови (пг/мл)» значение уровня I-FABP в сыворотке крови у конкретного пациента. В следующую строку «Баллы по шкале APACHE II» пользователь вводит уже известный ранее рассчитанный балл по APACHE II. При нажатии кнопки «Рассчитать» ниже выходит число в процентном значении, которое и будет результатом расчета вероятности риска развития летального исхода у госпитализированных пациентов. (рисунок 11).

LOPMODS

Lethal Outcome Prediction of MODS

Рассчитать вероятность летального исхода при мультиорганной дисфункции

Уровень I-FABP в сыворотке крови (Пг/мл)

Баллы по шкале APACHE II

Рассчитать

Калькулятор APACHE II

Рассчитать APACHE II?

Нет



Рисунок 10. Онлайн-калькулятор LOP MODS (Lethal outcome prediction in multiple organ dysfunction syndrome).

LOPMODS

Lethal Outcome Prediction of MODS

Рассчитать вероятность летального исхода при мультиорганной дисфункции

Уровень I-FABP в сыворотке крови (Пг/мл)

155.5

Баллы по шкале APACHE II

12

Рассчитать

Вероятность летального исхода: 21.2%

Калькулятор APACHE II

Рассчитать APACHE II?

Нет



Рисунок 11. Расчет риска развития летального исхода в программе LOP MODS.

Во втором варианте, когда балл APACHE II пользователю не известен, его возможно рассчитать ниже, выбрав опцию «да» в строке «Рассчитать APACHE II?» (рисунок 12).

LOPMODS

Lethal Outcome Prediction of MODS

Рассчитать вероятность летального исхода при мультиорганной дисфункции

Уровень I-FABP в сыворотке крови (Пг/мл)

155.5

Баллы по шкале APACHE II

Рассчитать

Вероятность летального исхода: 21.2%

Калькулятор APACHE II

Рассчитать APACHE II?

Да

Рисунок 12. Выбор опции расчета баллов по шкале APACHE II в программе LOP MODS.

Далее разворачивается онлайн-калькулятор APACHE II и пользователю необходимо заполнить все строки и произвести расчет по общепринятым требованиям (рисунок 13). Рассчитанный балл будет автоматически вставлен в строку балла APACHE II в калькулятора LOP MODS. И при нажатии кнопки «Рассчитать» представляется число в процентном значении, которое и будет результатом расчета вероятности риска развития летального исхода у госпитализированных пациентов. В правом верхнем углу находится языковая панель и кнопка «Помощь» (рисунок 14). При нажатии кнопки «помощь» открывается подробная инструкция по использованию онлайн калькулятора LOP MODS.

Возраст (лет)
72

Тип пациента
Больные после экстренных операций

Температура (°C)
36.7

Среднее АД (мм Hg)
79.3

ЧСС (уд/мин)
62

Частота дыхания (дых/мин)
20

A-a градиент (мм.рт.ст.) PaO₂ (FiO₂>50%) или PaO₂ < (FiO₂ 50%)
< 200 или PaO₂ > 70 (0 points)

pH артериальной крови
7.340

Натрий (ммоль/л)
138.21

Калий (ммоль/л)
3.92

Креатинин (мкмоль/л)
176.8 - 300.56

Гематокрит (%)
22.5

Лейкоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)
12.20

Шкала комы Глазго
15

Острая почечная недостаточность
☐

Иммунодефицитное состояние или тяжелая органная дисфункция
☐

Рассчитать APACHE II

Общий балл 12

Рисунок 13. Расчет баллов по шкале APACHE II в программе LOP MODS.

LOPMODS

Lethal Outcome Prediction of MODS

Рассчитать вероятность летального исхода при мультиорганной дисфункции

Уровень I-FABP в сыворотке крови (Пг/мл)

155.5

Баллы по шкале APACHE II

12

Рассчитать

Вероятность летального исхода: 21.2%

Рисунок 14. Расположение языковой панели и кнопки «Помощь» в программе LOP MODS.

На основании результатов исследования был создан алгоритм для прогноза риска летального исхода у пациентов с MODS. Стратификация пациентов по 3 уровням риска представлена на рисунке 15. При комбинации показателя APACHE II >18 независимо от уровня I-FABP в крови является основанием для определения пациента в группу высокого риска, так как при данном показателе относительный шанс развития летального исхода в 23 раза выше, чем в ($p < 0,001$). В то же время, при значении шкалы APACHE II <18 , но при уровне I-FABP выше критического (≥ 243) риск развития летального исхода в 5,5 раза выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с более низким уровнем этого биомаркера в крови, что позволяет выделить отдельно группу среднего риска. Соответственно группу низкого риска развития неблагоприятного исхода составляют пациенты с докритическими уровнями по шкале APACHE II и уровня I-FABP в крови.

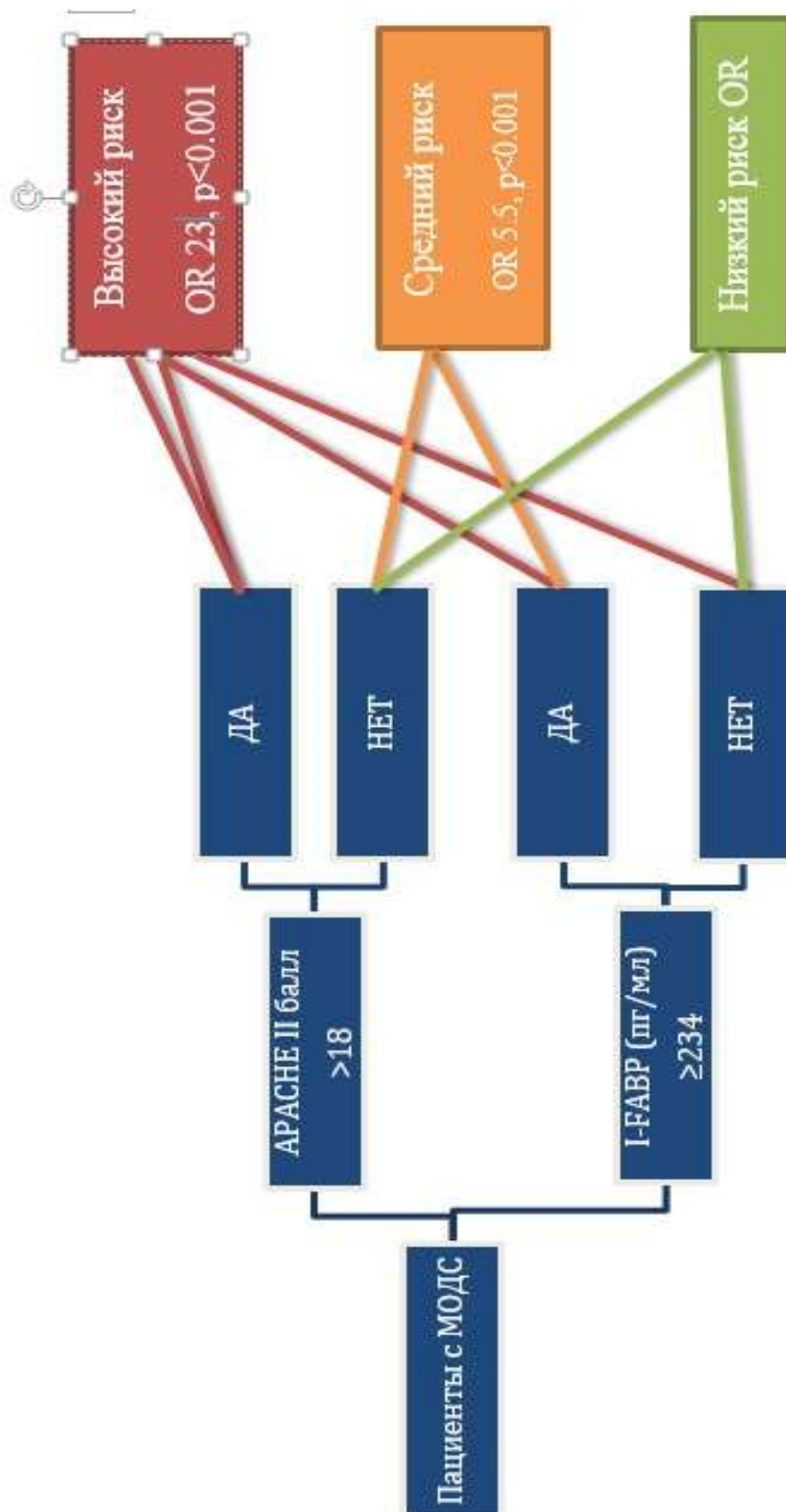


Рисунок 15. Алгоритм расчета риска летального исхода на основе уровня биомаркера I-FABP в крови и шкалы APACHE II

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты в отделениях интенсивной терапии неоднородны и поступают с различными и часто не связанными между собой состояниями, однако для значительной части этих пациентов синдром мультиорганной дисфункции является конечным патогенетическим путем, ведущим к летальному исходу [4]. На сегодняшний день нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта играют центральную роль в запуске каскада событий, ведущих к развитию MODS. В ОРИТ у пациентов в тяжелом состоянии развиваются изменения со стороны различных систем организма, в том числе из-за нарушений микроциркуляции, ишемии и гипоксии стенки кишечника, проницаемость кишечной стенки увеличивается, вследствие чего бактерии и/или их эндотоксины из кишечника проникают в системный кровоток (бактериальная транслокация) и еще больше усиливают иммунный ответ, который становится системным и в конечном счете приводит к мультиорганной дисфункции [1]. В связи с актуальностью данной проблемы в данной монографии авторы оценивали влияние биомаркеров бактериальной транслокации и повреждения кишечной стенки на течение и исходы заболевания у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции. Синдром мультиорганной дисфункции (MODS) — это критическое состояние с высоким процентом летальности (44,9% по данным проведенного исследования), требующее обширных мер интенсивной терапии и огромных ресурсов здравоохранения.

sCD14-ST и LBP считаются наиболее подходящими потенциальными биомаркерами бактериальной транслокации, а I-FABP, REG3 α и Zonulin в различных исследованиях показали себя, как потенциальные маркеры повреждения кишечной стенки. В контрольной группе уровни LBP, sCD14-ST, I-FABP, Reg3 α и Zonulin

были значимо ниже, чем в группе пациентов с MODS. У умерших пациентов с MODS были значительно выше показатели sCD14-ST на первые сутки, I-FABP и REG3 α на первые и третьи сутки. Уровень LBP на седьмые сутки был наоборот ниже у умерших пациентов.

С помощью ROC-анализа определены пороговые (критические) значения изучаемых маркеров и показателей шкал на 1 сутки развития MODS, при которых увеличивается шанс летального исхода у пациентов с MODS: для sCD14-ST >378 пг/мл, для I-FABP >120,7 пг/мл, для Reg3 α >20,4 нг/мл, для шкалы SOFA >5 баллов, для APACHE II >15 баллов. При сочетании повышения I-FABP >120,7 пг/мл, Reg3 α >20,4 нг/мл, sCD14-ST >378 пг/мл, а также баллов по шкале APACHE II >15 на 1 сутки развития MODS, шанс 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, шанс развития летального исхода в 16,53 раза выше.

Полученные результаты могут подтверждать гипотезу, что у пациентов с MODS в тяжелом/критическом состоянии в следствие нарушений микроциркуляции кишечника, происходит каскад реакций, который нарушает защитный барьер кишечника от патогенных микроорганизмов (о чем свидетельствуют повышенные уровни I-FABP, REG3 α и Zonulin в крови). Данные изменения приводят к усилению бактериальной транслокации (повышение sCD14-ST), вследствие чего усиливается системный иммунный ответ, ухудшается течение органной дисфункции и повышается риск летального исхода. Представленные маркеры повреждения кишечника потенциально могут быть диагностическим критерием дисфункции кишечника в дополнение к таким существующим шкалам мультиорганной дисфункции, как SOFA и APACHE II.

С учетом того, что на сегодняшний день ни одна из шкал оценки мультиорганной дисфункции не определяет тяжесть нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, авторами предложено расширить уже имеющуюся шкалу оценки APACHE II определением уровня маркера повреждения кишечной стенки I-FABP. С помощью бинарной логистической регрессии определена наиболее точная и достоверная модель прогнозирования летального исхода с применением шкалы APACHE II и определением уровня I-FABP в сыворотке крови у госпитализированных пациентов.

Точность исполнения в распознавании вероятности наступления летального исхода у пациентов составляет в общем 84,3% (90,8% для выживших и 71,3% для умерших), в сравнении с моделью, включающей в себя только шкалу APACHE II (общая точность - 81,6%, для выживших - 90,82% и для умерших - 64,4%).

Авторским коллективом на основании установленных критических баллов по шкале APACHE II и уровня I-FABP разработана и внедрена новая модель определения риска развития летального исхода у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции, а также разработан онлайн-калькулятор для прогнозирования летального исхода у госпитализированных пациентов LOP MODS: <https://speccters.github.io/calc/>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum // Qatar Med J. – 2020. – Vol. 1. - №22. DOI: 10.5339/qmj.2020.22.
2. Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome // Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. – 2013. - V. 43 (10). – P. 273–277.
3. Stubljär D. Effective Strategies for Diagnosis of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) due to Bacterial Infection in Surgical Patients // Infection Disorder Drug Targets. – 2015. – Vol.15(1). – P.53- 56.
4. Assimakopoulos S. F., Triantos C., Thomopoulos K., Fligou F., Maroulis I., et al. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment // Infection. – 2018. – Vol.46(6). – P.751-760.
5. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis // Indian Journal of Medical Microbiology. – 2013. – Vol.31(4). – P.334-342.
6. Mugazov M, Turgunov Ye Kaliyeva D, Matyushko D, Koishibayev Zh, Omertayeva D, Nurbekov A, Koishibayeva L, Alibekov A. The Role of Presepsin in Patients with Acute Surgical Diseases // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.- 2019.-V. 7(8). – P. 1282-1286
7. Майоров А. В. Диагностическое значение внутрибрюшного давления при лечении больных с острой толстокишечной непроходимостью: дис. ... канд. Мед.наук: 14.01.17. – Москва: Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России. – 2011. – 146 с.
8. Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer // Cell Host Microbe. – 2014. – Vol.15(3). – P.317–328.
9. Van Maldeghem I, Nusman C.M., Visser D.H. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-

onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // BMC Immunology. - 2019. – Vol. 20(1). – P. 17-1-17-10.

10. Hosomi S., Yamagami H., Itani S. et al. Sepsis Markers Soluble IL-2 Receptor and Soluble CD14 Subtype as Potential Biomarkers for Complete Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Disease // J Crohns Colitis. – 2018. – Vol. 12(1). – P. 87-95.

11. Masson S., Caironi P., Fanizza C. et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial // Intensive Care Med. – 2015. – Vol. 41(1). – P. 12-20.

12. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // Journal of Infection and Chemotherapy. – 2014. – Vol. 20(1). – P. 30-34.

13. Fang L., Xu Z., Wang G.S. Directed evolution of an LBP/ CD14 inhibitory peptide and its anti-endotoxin activity // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(7). – P. e101406-1-e101406-11.

14. Stehle J.R., Leng X., Kitzman D.W. et al. Lipopolysaccharide-Binding Protein, a Surrogate Marker of Microbial Translocation, Is Associated With Physical Function in Healthy Older Adults // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2012. – Vol. 67(11). – P. 1212-1218.

15. Kell D.B., Pretorius E. On the translocation of bacteria and their lipopolysaccharides between blood and peripheral locations in chronic, inflammatory diseases: the central roles of LPS and LPS-induced cell death // Integrative Biology. – 2015. – Vol. 7(11). – P. 1339-1377.

16. Mierzcchala M., Krzystek-Korpacka M., Gamian A. et al. Quantitative indices of dynamics in concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as prognostic factors in severe sepsis/septic shock

patients – Comparison with CRP and procalcitonin // Clinical Biochemistry. – 2011. – Vol. 44(5-6). – P. 357-363.

17. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury // Clin Chim Acta. - 2005. – V. 352. – P. 15–35

18. Derikx JP, Poeze M, van Bijnen AA, Buurman WA, Heineman E. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis // Shock. – 2007. – V. 28. – P. 544–548

19. Juanola A, Graupera I, Elia C, et al. Urinary L-FABP is a promising prognostic biomarker of ACLF and mortality in patients with decompensated cirrhosis // J Hepatol. – 2022. – V. 76(1). – P.107-114

20. Strang SG, Breederveld RS, Cleffken BI, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension and markers for associated complications among severe burn patients: a multicenter prospective cohort study (BURNIAH study) // Eur J Trauma Emerg Surg. – 2021. – DOI:10.1007/s00068-021-01623-1

21. Isnard S, Ramendra R, Dupuy FP, et al. Plasma levels of C-Type Lectin REG3alpha and gut damage in people with human immunodeficiency virus // J Infect Dis. – 2020ю – V. 221(1). – P.110–121.

22. Ouyang J, Isnard S, Lin J, et al. Daily variations of gut microbial translocation markers in ART-treated HIV-infected people // AIDS Research and Therapy. – 2020. – V.17(1). doi:10.1186/s12981-020-00273-4

23. Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease // Lancet. – 2000. – V.355. – P.1518–1519.

24. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // Physiol Rev. - 2011. – V. 91. – P.151–175.

25. Goggs R.A., Lewis D.H. Multiple organ dysfunction syndrome. In: D.C. Silverstein, K. Hoppe, eds. Small Animal Critical Care Medicine. 2nd ed. Saunders; 2015. – P. 35-46. doi:10.1016/b978-1-4557-0306-7.00007-6

26. Brame, A., Evans, T. W. Which Organs Become Dysfunctional in Sepsis? How Does This Occur? How Is It Diagnosed and Managed? // In: Deutschman CS S, Neligan PJ, editors. Evidence-based practice of critical care. Elsevier; 2010.- P.164-171. doi:10.1016/b978-1-4160-5476-4.00026-2

27. Internal organs of human body. Medical info graphics, education scheme concept of anatomy system. — URL: <https://www.istockphoto.com/vector/internal-organs-of-human-body-medical-info-graphics-education-scheme-concept-of-gm1314137332-402442591> (дата обращения 30.04.2025)

28. Surbatovic M, Veljovic M, Jevdjic J, Popovic N, Djordjevic D, Radakovic S. Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma // Mediators Inflamm. – 2013. – V. 2013. – N. 362793. doi:10.1155/2013/362793

29. Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism: evolution of multiple organ dysfunction // Surg Infect (Larchmt). – 2016. – V. 17(2). – P. 167– 72. doi: 10.1089/sur.2015.184

30. Duran-Bedolla J, Montes de Oca-Sandoval MA, Saldaña-Navor V, Villalobos-Silva JA, Rodriguez MC, Rivas-Arancibia S. Sepsis, mitochondrial failure and multiple organ dysfunction // Clin Invest Med. – 2014. – V. 37(2). - E58– 69.

31. Fay KT, Ford ML, Coopersmith CM. The intestinal microenvironment in sepsis // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2017. – V. 1863(10 Pt B). – P. 2574-2583. doi:10.1016/j.bbadis.2017.03.005

32. Adelman M.W., Woodworth M.H., Langelier C., et al. The Gut Microbiome's Role in the Development, Maintenance, and Outcomes of Sepsis // *Critical Care*. – 2020. – V. 24(1). – P. 278. doi:10.1186/s13054-020-02989-1
33. Tyszkowski M., Lemańska-Perek A., Śmiechowicz J., et al. Citrulline, Intestinal Fatty Acid-Binding Protein and the Acute Gastrointestinal Injury Score as Predictors of Gastrointestinal Failure in Patients with Sepsis and Septic Shock // *Nutrients*. – 2023. – V. 15(9). – P. 2100. doi:10.3390/nu15092100
34. Alukal J.J., Thuluvath P.J. Gastrointestinal Failure in Critically Ill Patients with Cirrhosis // *American Journal of Gastroenterology*. – 2019. – V. 114(8). – P. 1231-1237. doi:10.14309/ajg.0000000000000226
35. Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept // *Surgeon*. – 2012. – V. 10(6). – P. 350– 356. doi: 10.1016/j.surge.2012.03.003
36. Turgunov Ye.M., Ogizbayeva A.V., Mugazov M.M., Asamidanova S.G. Biomarkers of intestinal wall damage in multiple organ dysfunction syndrome // *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya)*. - 2024. – V. 2. – P. 114–120. (In Russ.). doi:10.17116/anaesthesiology2024021114
37. Wang F., Li Q., Wang C., Tang C., Li J. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury // *PLoS One*. – 2012. -V. 7(7). - e42027. doi:10.1371/journal.pone.0042027
38. El-Menyar A., Al Thani H., Zakaria E., et al. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS): is it preventable or inevitable? // *Int J Clin Med*. – 2012. V. 3. – P. 722– 30. doi:10.4236/ijcm.2012.37A127
39. Tekin B., Kiliç J., Taşkin G., Solmaz İ., Tezel O., Başgöz B.B. The Comparison of scoring systems: SOFA, APACHE-II, LODS, MODS, and SAPS-II in critically ill elderly sepsis patients // *J Infect Dev Ctries*. – 2024. – V. 8(1). – P. 122-130. doi: 10.3855/jidc.18526. PMID: 38377099.

40. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – V. 315(8). – P. 762– 774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
41. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome // Crit Care Med. – 1995. – V. 23(10). – P. 1638-1652.
42. Fröhlich M., Wafaisade A., Mansuri A., et al. Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure? - Comparison of the MODS, Denver- and SOFA- Scores // Scand J Trauma Resusc EmergMed. – 2016. – V. 24(1). – P. 130
43. Sun D., Ding H., Zhao C., et al. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis // Oncotarget. – 2017. – V. 8(38). P. 63073– 63083. doi: 10.18632/oncotarget.18634
44. Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study // JAMA. – 1993. – V. 270(24). -P. 2957– 63.
45. Lemeshow S., Teres D., Klar J., Avrunin J.S., Gehlbach S.H., Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients // JAMA. – 1993. – V. 270(20). P. 2478–2486.
46. Chen Y.X., Li C.S. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study // Crit Care. – 2014. – V. 18(2). - R74. doi: 10.1186/cc13832
47. Brennan C.A., Garrett W.S. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer // Annu Rev Microbiol. – 2016. – Vol. 70. – P. 395-411

48. Wiest R., Rath H.C. Bacterial translocation in the gut // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 397-425.
49. Steinberg S.M. Bacterial translocation. What it is and what it is not // *Am J Surg.* - 2003. – Vol. 186. – P. 301-305.
50. Baumgart D.C., Dignass A.U. Intestinal barrier function // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2002. – Vol. 5. – P. 685-694.
51. Zapater P., Francés R., González-Navajas J.M. et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48. – P. 1924-1931
52. Chaaban H, Patel MM, Burge K, et al. Early antibiotic exposure alters intestinal development and increases susceptibility to necrotizing enterocolitis: A mechanistic study // *Microorganisms.* -2022. – V. 10(3). – P. 519. doi:0.3390/microorganisms10030519
53. Liu TC, Kern JT, Jain U, et al. Malique A. Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation // *Cell Host Microbe.* – 2021. - V. 29(6). – P. 988-1001. doi:10.1016/j.chom.2021.04.004
54. Cray P, Sheahan BJ, Dekaney CM. Secretory sorcery: Paneth cell control of intestinal repair and homeostasis // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* – 2021. - V. 12(4). – P. 1239-1250. doi:10.1016/j.jcmgh.2021.06.006
55. Barreto EBL. Rattes IC, Da CA, Gama, P. Paneth cells and their multiple functions // *Cell Biology International.* – 2022. - V. 46(5). – P. 701-710. doi:10.1002/cbin.11764
56. Yang W, Yuan Q, Li Z, Du Z, Wu G, Yu J, Hu J. Translocation and Dissemination of Gut Bacteria after Severe Traumatic Brain Injury // *Microorganisms.* – 2022. – V. 10(10). – P. 2082. doi:10.3390/microorganisms10102082

57. Shin JH, Seeley RJ. Reg3 proteins as gut hormones? // *Endocrinology*. – 2019. – V. 160(6). – P. 1506-1514. doi:10.1210/en.2019-00073

58. Chen Z, Downing S, Tzanakakis ES. Four decades after the discovery of regenerating islet-derived (Reg) proteins: current understanding and challenges // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2019. – V. 7. P. 235. doi:10.3389/fcell.2019.00235

59. Isnard S, Ramendra R, Dupuy FP, et al. Montreal Primary HIV Infection Study, the Canadian Cohort of HIV+ Slow Progressors, and the Canadian HIV and Aging Cohort Groups. Plasma levels of c-type lectin REG3alpha and gut damage in people with human immunodeficiency virus // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases Supplementum*. -2020. V. 221(1). – P. 110-121. doi:10.1093/infdis/jiz423

60. Divella R, DE Palma G, Tufaro A, Pelagio G, Gadaleta-Caldarola G, Bringiotti R, Paradiso A. Diet, Probiotics and Physical Activity: The Right Allies for a Healthy Microbiota // *Anticancer Res*. – 2021. – V.41(6). – P.2759-2772. doi: 10.21873/anticancer.15057.

61. Darnaud M, Dos Santos A, Gonzalez P, et al. Enteric delivery of regenerating family member 3 alpha alters the intestinal microbiota and controls inflammation in mice with colitis // *Gastroenterology*. – 2018. – V. 154(4). – P. 1009-1023. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.003

62. Bluemel S, Wang L, Martino C, et al. The role of intestinal c-type regenerating islet derived-3 lectins for nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology Communications*. – 2018. V. 2(4). – P. 393-406. doi:0.1002/hep4.1165

63. Yang J, Syed F, Xia Y, et al. Blood biomarkers of intestinal epithelium damage regenerating islet-derived protein 3alpha and trefoil factor 3 are persistently elevate in patients with alcoholic hepatitis //

Alcoholism, Clinical and Experimental Research. – 2021. - V. 45(4). – P. 720-731. doi:10.1111/acer.14579

64. Zhao D, Kim YH, Jeong S, et al. Survival signal REG3alpha prevents crypt apoptosis to control acute gastrointestinal graft-versus-host disease // The Journal of Clinical Investigation. – 2018. – V. 128(11). – P. 4970-4979. doi:10.1172/JCI99261

65. Zhang N, Gou Y, Liang S, Chen N, Liu Y, He Q, Zhang J. Dysbiosis of Gut Microbiota promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating the Immune Response // Journal of Immunology Research. - 2021. – N. 4973589. doi:10.1155/2021/4973589

66. Clark J.A., Coopersmith C.M. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the ‘motor’ of critical illness // Shock Augusta Ga. – 2007. – Vol. 28. – P. 384-393.

67. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2012. - V. 10 – P. 1096-1100. doi:10.1016/j.cgh.2012.08.012

68. Fasano A, Not T, Wang W et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease // Lancet. – 2000. – V. 355. – P. 1518–1519. doi:10.1016/S0140-6736(00)02169-3

69. Ajamian M, Steer D, Rosella G, Gibson PR. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems // PLoS ONE. – 2019. – V. 14(1). - e0210728. doi:10.1371/journal.pone.0210728

70. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2017. - V. 312(3). - G171-G93 doi:10.1152/ajpgi.00048.2015

71. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases // F1000Res. – 2020. - F1000. doi:10.12688/f1000research.20510.1
72. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes // Mol Cell Biochem. – 2014. V. 388. – P. 203-210. doi:10.1007/s11010-013-1911-4
73. Esnafoglu E, Cırık S, Ayyıldız SN, Erdil A, Ertürk EY, Dağlı A, Noyan T. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects // J. Pediatr. - 2017. -V. 188. – P. 240-244. doi:10.1016/j.jpeds.2017.04.004
74. Ouyang J, Yan J, Zhou X, Isnard S, Harypursat V, Cui H, Routy J-P and Chen Y. Relevance of biomarkers indicating gut damage and microbial translocation in people living with HIV // Front. Immunol. – 2023. - V. 14. – P. 1173956. doi:10.3389/fimmu.2023.1173956
75. Giron LB, Dweep H, Yin X, et al. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients // Front. Immunol. – 2021. – V. 12. – P. 686240. doi:10.3389/fimmu.2021.686240
76. Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, et al. Increased plasma zonulin in patients with sepsis // Biochem Med (Zagreb). -2013. – V. 23. P. 107-111. doi:10.11613/BM.2013.013
77. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial // BMC Gastroenterol. – 2015. - V. 15. – P. 34. doi:10.1186/s12876-015-0260-z
78. Assimakopoulos SF, Akinosoglou K, de Lastic A-L, Skintzi A, Mouzaki A, Gogos CA. The prognostic value of endotoxemia and intestinal

barrier biomarker ZO-1 in bacteremic sepsis // Am J Med Sci. – 2019. – V. 2. – P. 100-107. doi:10.1016/j.amjms.2019.10.006

79. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases // Tissue barriers. – 2016. – V. 4(4). - e1251384. doi:10.1080/21688370.2016.1251384

80. Buttet M, Traynard V, Tran TTT et al. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinallipid-binding proteins // Biochimie. – 2014. - V. 96. – P. 37-47. doi:10.1016/j.biochi.2013.08.011

81. Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the icu // Curr Opin Crit Care. – 2016. – V. 22. – P. 152–60. doi:10.1097/MCC.0000000000000283

82. Keenan JI, Day AS. The Role of Gastrointestinal-Related Fatty Acid-Binding Proteins as Biomarkers in Gastrointestinal Diseases // Dig. Dis. Sci. – 2020. – V. 65. – P. 376–390. doi:10.1007/s10620-019-05841-x

83. Shaaban A, Alfqy O, Shaaban H, A-Maqsoud Y, Assar E. Potential Role of Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein as a Marker for Early Prediction and Diagnosis of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates // J. Indian Assoc. Pediatr. Surg. - 2021. – V. 26(6). – P. 393-400. doi:10.4103/jiaps.JIAPS_218_20

84. Voth M, Duchene M, Auner B, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. I-FABP is a novel marker for the detection of intestinal injury in severely injured trauma patients // World J Surg. -2017. – V. 41. – P. 3120–3127. doi:10.1007/s00268-017-4124-2

85. Voth M, Thomas Lustenberger, Borna Relja and Ingo Marzi Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? // World J. Emerg. Surg. – 2019. - V. 14. – P. 49. doi:10.1186/s13017-019-0267-9

86. Kastl SP, Krychtiuk KA, Lenz M, Distelmaier K, Goliasch G, Huber K, et al. Intestinal fatty acid binding protein is associated with mortality in patients with acute heart failure or cardiogenic shock // *Shock*. – 2019. – V. 51. – P. 410–415. doi:10.1097/SHK.0000000000001195

87. Sekino M, Okada K, Funaoka H, Sato S, Ichinomiya T, Higashijima U, et al. Association between enterocyte injury and mortality in patients on hemodialysis who underwent cardiac surgery: an exploratory study // *J Surg Res*. – 2020. – V. 255. – P. 420–427. doi:10.1186/s12871-021-01515-2

88. Sekino M, Funaoka H, Sato S, Okada K, Inoue H, Yano R, et al. Association between macroscopic tongue ischemia and enterocyte injury and poor outcome in patients with septic shock: a preliminary observational study // *Shock*. – 2018. – V. 50. – P. 530–537. doi:10.1097/SHK.0000000000001122

89. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, et al. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia // *Br J Surg*. – 2014. – V. 101. – P. 232–238. doi:10.1002/bjs.9331

90. Kostina OV, Didenko NV, Galova EA, Pushkin AS, Zagrekov VI, Ashkinazi VI, Presnyakova MV. Fatty acid-binding protein as a marker of intestinal damage and potential predictor of mortality in acute period of burn disease // *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. – 2023. – V. (6). – P. 52-57. (In Russ.) doi:10.17116/anaesthesiology202306152

91. Tyszko M, Lipinska-Gediga M, Lemanska-Perek A, Kobylinska K, Gozdzik W, Adamik B. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Prognostic Marker in Critically Ill COVID-19 Patients // *Pathogens*. – 2022. – V. 11. – P. 1526. doi:10.3390/pathogens11121526

92. Zou L, Song X, Hong L, Shen X, Sun J, Zhang C, Mu X. Intestinal fatty acid-binding protein as a predictor of prognosis in postoperative cardiac

surgery patients // *Medicine*. -2018. – V. 97. – P. 33.
doi:10.1097/MD.00000000000011782

93. Yokoyama H, Sekino M, Funaoka H, Sato S, Araki H, Egashira T, Yano R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Hara T. Association between enterocyte injury and fluid balance in patients with septic shock:a post hoc exploratory analysis of a prospective observational study // *BMC Anesthesiology*. -2021. – V. 21. – P. 293. doi:10.1186/s12871-021-01515-2

94. Ogden HB, Fallowfield JL, Child RB, Davison G, Fleming SC, Edinburgh RM, Delves SK, Millyard A, Westwood CS, Layden JD. Reliability of gastrointestinal barrier integrity and microbial translocation biomarkers at rest and following exertional heat stress // *Physiological Reports*. - 2020. – V. 8. - e14374. doi:10.14814/phy2.14374

95. Ho SSC, Keenan JI, Day AS. The Role of Gastrointestinal-Related Fatty Acid-Binding Proteins as Biomarkers in Gastrointestinal Diseases // *Dig Dis Sci*. – 2020. – V. 65. – P. 376–390. doi:10.1007/s10620-019-05841-x

96. Alexopoulou A., Agiasotelli D., Vasilieva L.E. et al. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis // *Ann Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 30(5). – P. 486-497.

97. Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // *Infect Immun*. – 1979. – Vol. 23. – P. 403-411.

98. Deitch E.A., Xu D., Kaise V.L. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review// *Front Biosci*. – 2006. – Vol. 11. – P. 520-528.

99. Deitch E.A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure // *Curr Opin Crit Care*. – 2001. – Vol. 7(2). – P. 92-98.

100. Огизбаева А.В., Тургунов Е.М. Маркеры бактериальной транслокации в прогнозировании исходов хирургии колоректального рака и острой кишечной непроходимости. Монография / ТОО «Типография АРКО», Караганда, 2023 – 149с. (Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Сенатом НАО «Медицинский университет Караганды», протокол заседания №9 от 25.05.2023 года).

101. Juroš GF, Nikić MT, Šarić SD, Perić M, Rogić D. Contribution of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein to the SOFA score in early sepsis diagnosis in emergency abdominal surgical patients // *Signa Vitae*. – 2019. – V. 15. - P. 38-45.

102. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M. et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2016. – Vol. 25(1). – P. 16-27.

103. Cai QY, Jiang JH, Jin RM, Jin GZ, Jia NY. The clinical significance of lipopolysaccharide binding protein in hepatocellular carcinoma // *Oncol Lett*. – 2020. V. 19(1). - P. 159-166.

104. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // *Лаборатория. Журнал для врачей*. – 2014. – Т.1. – С. 9-10.

105. Carpio R., Zapata J., Spanuth E. et al. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 450. – P. 169-175.

106. Takahashi G., Shibata S., Ishikura H. et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2015. – Vol. 32(3). – P. 199-206.

107. Zhang J., Hu Z.D., Song J. et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94. – P. e2158-1-e2158-8
108. Chen L., Xiao T., Luo Y., Qiu Q., Que R., Huang X., Wu D. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) is a biomarker for neonatal sepsis // *Int J Clin Exp Pathol.* - 2017. – V. 10(9). – P. 9718-9724.
109. Opal S.M., Scannon P.J., Vincent J.-L., White M., Carroll S.F., Palardy J.E., Parejo N.A., Pribble J.P., Lemke J.H. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock // *J Infect Dis.* – 1999. – V. 180. – P. 1584-1589. doi: 10.1086/315093.
110. Donmez-Altuntas H., Sahin Ergul S., Altin-Celik P., Bulut K., Eci Roglu H., Uzen R., Sahin G.G., Ozer N.T., Temel S., Arikan T.B., Esmaoglu A., Yuksel R.C., Sungur M., Gundogan K. Gut barrier protein levels in serial blood samples from critically ill trauma patients during and after intensive care unit stay // *Eur J Trauma Emerg Surg.* – 2023. – V. 49(5). – P. 2203-2213. doi:10.1007/s00068-023-02298-6.
111. Turgunov Y., Ogizbayeva A., Assamidanova S., Matyushko D., Mugazov M., Amanova D., Nuraly S., Sharapatov Y. The Role of I-FABP, REG3 α , sCD14-ST, and LBP as Indicators of GI Tract Injury in MODS Patients // *Diagnostics.* – 2025. – V.15. – P.515. doi:10.3390/diagnostics15050515.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК
2025 жылғы «22» қаңтар № 53726

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
**ОҒИЗБАЕВА А.ЛИНА ВИТА.ЛІЕВНА, ТҰРГУНОВ ЕРМЕК МЕЙРАМОВИЧ, АМАНОВА ДАНА
ЕРІАНОВНА, МУГАЗОВ МИРАС МУГАЗОВИЧ, МАТЮШКО ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ,
АСАМИЛДАНОВА СОФИКО ГИЕВНА**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Математическая модель прогнозирования детального исхода у пациентов с синдромом
мультиорганной дисфункции**

Объектіні жасаған күні: **20.01.2025**





Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

КУӘЛІК

2025 жылғы «1» сәуір № 56240

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):

**АСАМИДАНОВА СОФИКО ГИЕВНА, Оғизбаева Алина Виталиевна, Кожина Диана Александровна,
Тургунов Ермек Мейрамович**

Авторлық құқық объектісі: **ЭЕМ-ге арналған бағдарлама**

Объектінің атауы: **Онлайн-калькулятор «Lethal outcome prediction in multiple organ dysfunction syndrome (LOR MODS)»**

Объектіні жасаған күні: **15.03.2025**



Құжат түпнұсқасын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

А.В. Огизбаева, Е.М. Тургунов, С.Г. Асамиданова

Биомаркеры бактериальной транслокации и повреждения кишечной
стенки в прогнозировании исходов при синдроме мультиорганной
дисфункции
(монография)



Подписано в печать 30.06.2025.
Печать офсетная. Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Объем 5,5 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ № 345.
Отпечатано в ТОО «Типография Арко».
г. Караганда, ул. Сатпаева, 15.

