

Биомаркеры повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции

© Е.М. ТУРГУНОВ, А.В. ОГИЗБАЕВА, М.М. МУГАЗОВ, С.Г. АСАМИДАНОВА

НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

У пациентов, находящихся в тяжелом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из-за нарушений микроциркуляции, ишемии и гипоксии стенки кишечника увеличивается ее проницаемость, нарушается барьерная функция, вследствие чего бактерии и/или их эндотоксины проникают через поврежденный барьер слизистой оболочки кишечника. Это еще больше усиливает иммунный ответ, который становится системным и в конечном счете может привести к синдрому мультиорганной дисфункции, сепсису и даже летальному исходу. В данном обзоре рассмотрены механизмы нарушения кишечного барьера, а также наиболее надежные биомаркеры повреждения кишечной стенки, определяемые в сыворотке крови: зонулин (zonulin), кишечный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid binding protein — I-FABP), регенерирующий белок островкового происхождения 3-альфа (Regenerating islet-derived 3-alpha — REG3α), цитруллин (citrulline). Несмотря на различные ограничения исследований, эти биомаркеры являются интересными кандидатами для выявления пациентов с высоким риском развития осложнений и позволяют проводить скрининг отдельных пациентов на предмет своевременных мер интенсивной терапии, которые могут сократить пребывание пациентов в ОРИТ и снизить летальность.

Ключевые слова: синдром мультиорганной дисфункции, MODS, биомаркеры повреждения кишечной стенки, I-FABP, REG3α, зонулин, цитруллин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тургунов Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-6486-3847>

Огизбаева А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1006-1870>

Мугазов М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>

Асамиданова С.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-9819-3079>

Автор, ответственный за переписку: Огизбаева А.В. — e-mail: eleusizova.A@kgmu.kz

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тургунов Е.М., Огизбаева А.В., Мугазов М.М., Асамиданова С.Г. Биомаркеры повреждения кишечной стенки при синдроме мультиорганной дисфункции. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;2:114–120. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2024021114>

Biomarkers of intestinal wall damage in multiple organ dysfunction syndrome

© YE.M. TURGUNOV, A.V. OGIZBAYEVA, M.M. MUGAZOV, S.G. ASAMIDANOVA

Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Increased intestinal wall permeability and impaired barrier function in ICU patients are due to microcirculation disorders, ischemia and hypoxia of intestinal wall. As a result, bacteria and/or their endotoxins penetrate the damaged intestinal wall, enhance immune response and can lead to systemic inflammation, multiple organ dysfunction syndrome, sepsis and even death. This review is devoted to mechanisms of intestinal barrier disruption and the most effective serum biomarkers of intestinal wall damage: zonulin, intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and regenerating islet-derived 3-alpha (REG3α), citrulline. Despite various study limitations, these biomarkers are interesting candidates for identifying patients with high risk of complications and screening for timely intensive care measures. These approaches can reduce ICU-stay and mortality.

Keywords: multiple organ dysfunction syndrome, MODS, biomarkers of intestinal wall damage, I-FABP, REG3α, zonulin, citrulline.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Turgunov Ye.M. — <https://orcid.org/0000-0002-6486-3847>

Ogizbayeva A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1006-1870>

Mugazov M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7739-8999>

Asamidanova S.G. — <https://orcid.org/0000-0002-9819-3079>

Corresponding author: Ogizbayeva A.V. — e-mail: eleusizova.a@kgmu.kz

TO CITE THIS ARTICLE:

Turgunov YeM, Ogizbayeva AV, Mugazov MM, Asamidanova SG. Biomarkers of intestinal wall damage in multiple organ dysfunction syndrome. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2024;2:114–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology2024021114>

Введение

Синдром мультиорганной дисфункции (Multiple Organ Dysfunction Syndrome — MODS) — это потенциально обратимое физиологическое расстройство двух или более систем органов, не вовлеченных в патологический процесс. MODS приводит к более длительному пребыванию в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в тяжелых случаях к смерти (27—100%). 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].

Что именно инициирует каскад событий, обуславливающих MODS, является предметом споров. Однако высказано предположение, что расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут играть центральную роль. У пациентов ОРИТ расстройства со стороны ЖКТ могут быть следствием 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 [2, 3].

В ОРИТ у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, развиваются изменения со стороны различных систем организма, в том числе иммунная система реагирует выработкой эндогенных провоспалительных медиаторов. Кроме того, из-за нарушений микроциркуляции, ишемии и гипоксии стенки кишечника, усугубляемой в некоторых случаях повышением уровня интраабдоминального давления, увеличивается проницаемость кишечной стенки, нарушается ее барьерная функция. Вследствие этого бактерии и/или их эндотоксины проникают через поврежденный слизистый барьер кишечника (бактериальная транслокация) и еще больше усиливают иммунный ответ, который

становится системным и в конечном счете приводит к мультиорганной дисфункции [4, 5].

У пациентов в тяжелом состоянии возникают нарушения 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 брыжечные 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] (рис. 1). В результате данных порочных циклов все больше повреждается слизистая оболочка кишечника, что приводит к усилению транслокации кишечной микрофлоры, развитию мультиорганной дисфункции и септических осложнений [6].

Исходя из этого, ключевым механизмом усиленной системной воспалительной реакции, приводящей к мультиорганной дисфункции, принято считать феномен бактериальной транслокации [4, 7]. На сегодняшний день актуальны

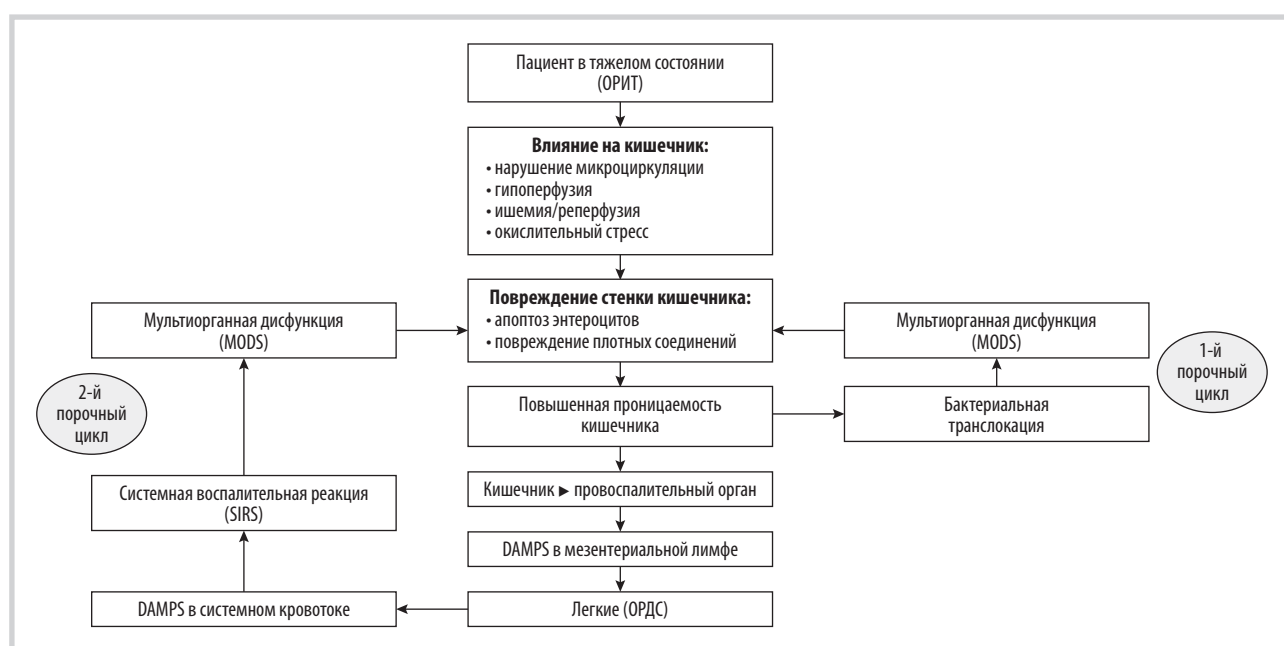


Рис. 1. Патофизиологические аспекты синдрома мультиорганной дисфункции (MODS) у пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделениях реанимации и интенсивной терапии [4].

Fig. 1. Pathophysiological aspects of multiple organ dysfunction syndrome in ICU patients [4].

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 (PGE-MUM), летучие органические соединения в стуле и многие другие.

В данном обзоре рассмотрены механизмы нарушения кишечного барьера, 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 — REG3α), цитруллин (citrulline).

Поиск публикаций в базе данных Scopus проведен по ключевым словам: «multiple organ dysfunction syndrome», «intestinal wall damage», «intestinal permeability», «I-FABP», «REG3α», «zonulin», «citrulline». В результате данного поиска выявлены 734 публикации, из них на английском и русском языках за последние 10 лет опубликованы 569 статей и обзоров. Полнотекстовых публикаций, принятых на проверку, было 112, из них включенных в исследование — 53, а также в ходе изучения материала добавлены 6 статей, опубликованных с 2000 г. В итоге качественному анализу подверглись 59 публикаций.

Нарушение барьерной функции слизистой оболочки кишечника

Известно о четырех механизмах, связанных с нарушением кишечного барьера: это разрушение защитного слизистого слоя, снижение иммунитета слизистой оболочки, увеличение параклеточной проницаемости и нарушение целостности самих энтероцитов.

Первая линия защиты от бактериальной инвазии — это слизистая оболочка кишечника, она содержит муцин и антимикробные пептиды. Слизь, продуцируемая бокаловидными эпителиальными клетками кишечника, образует толстый непрерывный слой, который препятствует проникновению бактерий через кишечную стенку. Слизистые выделения богаты секреторным IgA, который нейтрализует токсины и микроорганизмы, предотвращает их адгезию и колонизацию. Toll-подобные рецепторы на поверхности энтероцитов реагируют на патогены и активируют иммунную защиту. В нормальных условиях, как только патогены проходят через слизистые и эпителиальные барьеры, они подвергаются фагоцитозу макрофагами [8].

Эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника представляет собой однослойный цилиндрический эпителий, который постоянно обновляется, в его состав входят столбчатые эпителиоциты с каемкой из микроворсинок, бокаловидные клетки, эндокриноциты, клетки Панета, недифференцированные клетки в основании крипт. В местах соединения между эпителиальными клетками, в апикальной части, находятся плотные соединения, а под ними располагаются соединения адгезивов. Плотные соединения состоят в основном из белков, таких как клаудины и окклюдины, они удержи-

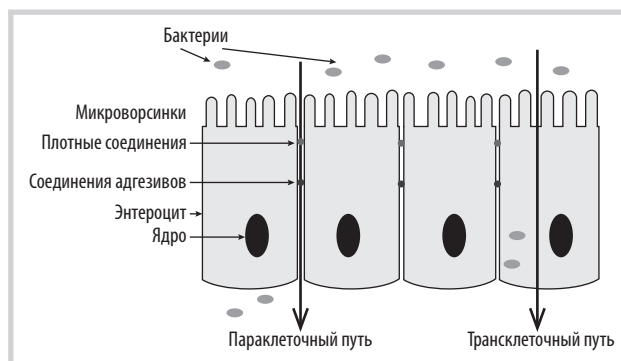


Рис. 2. Схематическое изображение прохождения бактерий через кишечный барьер трансклеточным и параклеточным путями [13].

Fig. 2. Passage of bacteria through the intestinal barrier via transcellular and paracellular pathways [13].

вают эпителиальные клетки вместе и ограничивают проход ионов, молекул и клеток через параклеточное пространство [9]. R.J. Anand и соавт. в своей работе показали, что увеличение выделения оксида азота во время воспалительного ответа изменяет экспрессию белков плотного соединения, что приводит к повышению проницаемости кишечной стенки [10].

Бактериальная транслокация происходит двумя путями — трансклеточным и параклеточным; они могут быть задействованы по отдельности или в комбинации.

1. Трансклеточный путь находится под контролем энтероцитарных каналов и мембранных насосов. Он включает в себя транспортировку веществ с использованием первичного и вторичного активного транспорта через апикальную и базолатеральную мембраны эпителиальных клеток кишечника.
2. Параклеточный путь проходит через плотные эпителиальные соединения, которые открываются и закрываются в ответ на различные стимулы, такие как состав потребляемой пищи, гуморальные или нейронные сигналы, медиаторы воспаления, а также различные микробные агенты и их метаболиты. Транслокация параклеточным путем происходит из-за разрушения плотных соединений и зависит от прямого повреждения цитоскелета энтероцитов, состоящих из актиновых филаментов и микротрубочек [11] (рис. 2).

Как упоминалось выше, нарушения микроциркуляции слизистой оболочки кишечника приводят к гипоперфузии, отеку слизистой оболочки, ее ишемии, увеличению свободных кислородных радикалов, разрушающих цитоскелет слизистой оболочки, что обуславливает нарушение целостности кишечного барьера и последующую бактериальную транслокацию [12]. Сегодня ряд ученых считают, что транслокация кишечных бактерий является пусковым механизмом для возникновения и усиления SIRS, который может привести к развитию мультиорганной дисфункции, септических осложнений и летальному исходу [4, 7, 8].

Биомаркеры дисфункции и повышенной проницаемости кишечного барьера

Зонулин

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 [13].

Зонулин, впервые описанный в 2000 г. A. Fasano и соавт., представляет собой белок, играющий значительную роль в проницаемости стенки кишечника [14]. 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 [15]. Поэтому зонулин сыворотки крови принято считать биомаркером стабильности плотных контактов и целостности парацеллюлярного барьера [16].

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 [13, 17–21]. 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 [22]. 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 [23].

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 [24].

Эти данные позволяют предположить, что повышенное высвобождение зонулина из энтероцитов приводит к миграции бактерий через эпителий, что может вызывать мультиорганную дисфункцию и сепсис [25]. Результаты исследований указывают на то, что зонулин в сыворотке крови может использоваться в качестве надежного и раннего маркера дисфункции кишечного барьера.

Кишечный белок, связывающий жирные кислоты

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 [26].

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 [16, 27].

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, менингококсемией, 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 [20, 28–36].

Высокие уровни I-FABP в плазме крови связаны со значительно более высокой смертностью в группе пациентов с COVID-19 и сепсисом [37]. Показано также, что уровень I-FABP в сыворотке коррелирует с общими показателями тяжести, такими как APACHE II и SOFA [38]. 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 [39].

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% [35]. 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 [27, 40].

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. Ограниченные данные, основанные на небольших исследованиях, свидетельствуют о необходимости решения поставленных вопросов и дальнейшей оценки надежности данного маркера, поэтому нужны более крупные и хорошо спланированные исследования [41].

Регенерирующий белок островкового происхождения 3-альфа

Эпителиальные клетки крипт тонкой кишки (клетки Панета) играют важную роль в гомеостазе стволовых клеток кишки, развитии микробиома и защите хозяина от кишечных патогенов [42]. Клетки Панета важны, поскольку они синтезируют и секретируют антимикробные пептиды в тонкой кишке и их дисфункция может повысить воспри-

имчивость к инфекциям [43–46]. Относительно недавно обнаруженный REG3 α представляет собой антимикробный пептид лектина типа C, 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 [47]. REG3 α также помогает поддерживать целостность кишечного барьера за счет уменьшения апоптоза эпителиальных клеток кишечника [48]. Когда целостность кишечного эпителиального барьера нарушается, REG3 α проникает через эпителий, перемещается в собственную пластинку слизистой оболочки и впоследствии попадает в системный кровоток [20, 49].

M. 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 [50].

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 [51–54]. 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 [48]. К тому же REG3 α продемонстрировал умеренную корреляцию с маркерами бактериальной транслокации (sCD14 и LBP) [54]. REG3 α может быть лучшим потенциальным биомаркером целостности стенки кишечника и нарушения ее проницаемости.

Цитруллин

Цитруллин — это небелковая аминокислота, в основном продуцируется из глутамина энтероцитами тонкого кишечника, и его низкие концентрации в плазме крови указывают на повреждение слизистого барьера кишечника [55]. Ряд исследований показали, что снижение уровня цитруллина пропорционально потере массы энтероцитов. Его уровень умеренно коррелирует с кишечной абсорбцией и отрицательно коррелирует с тяжестью течения заболевания при кишечных энтеропатиях, синдроме короткой кишки, нарушениях ЖКТ после химиотерапии и лучевой терапии [5, 56, 57].

У пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии, низкие уровни цитруллина в плазме крови связаны с клиническими признаками дисфункции и недостаточности ЖКТ, высоким уровнем С-реактивного белка, более высокой частотой нозокомиальных инфекций и более высокой смертностью [3, 5, 58]. У пациентов с септическим шоком в связи с ишемией и гипоперфузией стенки кишечника, повреждением энтероцитов и нарушением кишечного барьера снижение уровня цитруллина указывает на уменьшение функциональной массы энтероцитов. У дан-

ной когорты пациентов низкие уровни цитруллина связаны со значительно более высоким риском развития желудочно-кишечной недостаточности, потребностью в более длительной искусственной вентиляции легких, более продолжительным пребыванием в ОРИТ [3].

Определение уровня цитруллина может быть полезно в качестве неинвазивного метода диагностики повреждения стенки кишечника, но на сегодняшний день он не используется рутинно [57]. Концентрация цитруллина в плазме крови зависит не только от синтеза в кишечнике, но и от выведения его почками, поэтому при почечной недостаточности уровень цитруллина может быть высоким за счет снижения почечного клиренса, что способно затруднить интерпретацию результатов [59]. Исследования, касающиеся цитруллина, в основном проведены в общей когорте пациентов ОРИТ, находящихся в критическом состоянии, поэтому необходимы дополнительные исследования у пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции [3].

Выводы

У пациентов с синдромом мультиорганной дисфункции первичное повреждение приводит к гипоперфузии кишечника, при которой вырабатывается большое количество провоспалительных медиаторов. Последующая ишемия и реперфузия поврежденных участков кишечника усиливают воспалительный ответ и в большей степени способствуют нарушению барьерной функции кишечника. Бактерии или их эндотоксины проникают через поврежденный слизистый барьер и еще больше усиливают иммунный ответ, который становится уже системным и в конечном счете приводит усугублению мультиорганной дисфункции, сепсису и возможному летальному исходу. То есть основная роль отведена нарушению кишечного барьера с последующей транслокацией кишечной микрофлоры, в конечном итоге кишечник становится основным провоспалительным органом, управляющим системным воспалительным ответом. Поздняя диагностика повреждения слизистой оболочки кишечника увеличивает риск усугубления мультиорганной дисфункции, развития сепсиса, острого респираторного дистресс-синдрома, летальности. Данный обзор сосредоточен на трех многообещающих биомаркерах повреждения кишечника: зонулине, I-FABP и REG3 α . Несмотря на различные ограничения исследований, эти биомаркеры являются интересными кандидатами для выявления пациентов с высоким риском развития осложнений. Эти биомаркеры могут быть использованы для проведения скрининга отдельных пациентов на предмет своевременных, быстрых и, возможно, агрессивных мер интенсивной терапии, которые будут способствовать сокращению пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии и снижению летальности.

Финансирование: исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант №AP19677271). Спонсор исследования не играл никакой роли в его планировании, сборе, анализе, интерпретации данных или написании рукописи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Medical Journal*. 2020;(1):22. <https://doi.org/10.5339/qmj.2020.22>
- Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, Busch LM, Kempker JA, Kraft CS, Kraft CS, Martin GS, Martin GS. The Gut Microbiome's Role in the Development, Maintenance, and Outcomes of Sepsis. *Critical Care*. 2020;24(1):278. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02989-1>
- Tyszkowski M, Lemańska-Perek A, Śmiechowicz J, Tomaszewska P, Biećek P, Gozdziak W, Adamik B. 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;15(9):2100. <https://doi.org/10.3390/nu15092100>
- Assimakopoulos SF, Triantos C, Thomopoulos K, Fligou F, Maroulis I, Marangos M, Gogos CA. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*. 2018;46(6):751-760. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1178-5>
- Alukal JJ, Thuluvath PJ. Gastrointestinal Failure in Critically Ill Patients with Cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(8):1231-1237. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000226>
- Wang F, Li Q, Wang C, Tang C, Li J. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury. *PLoS One*. 2012;7(7):e42027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042027>
- Stubljär D. Effective Strategies for Diagnosis of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) due to Bacterial Infection in Surgical Patients. *Infectious Disorders Drug Targets*. 2015;15(1):53-56. <https://doi.org/10.2174/1871526515666150320161804>
- Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: A new paradigm for understanding the gut as the 'motor' of critical illness. *Shock*. 2007;28(4):384-393. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31805569df>
- Assimakopoulos SF, Papageorgiou I, Charonis A. Enterocytes tight junctions: from molecules to diseases. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2011;2(6):123-137. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v2.i6.123>
- Anand RJ, Leapheart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock*. 2007;27(2):124-133. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000239774.02904.65>
- Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2013;31(4):334-342. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.118870>
- Brennan CA, Garrett WS. Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annual Review of Microbiology*. 2016;70:395-411. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513>
- Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(10):1096-1100. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.012>
- Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. 2000;355(9214):1518-1519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02169-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02169-3)
- 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;14(1):e0210728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210728>
- Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, Theodorou V, Dekker J, Méheust A, de Vos WM, Mercenier A, Nauta A, Garcia-Rodenas CL. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;312(3):G171-G93. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>
- 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;9:F1000 Faculty Rev-69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
- Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, Mohan V, Balasubramanyam M. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2014;388(1-2):203-210. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1911-4>
- Esnafoğlu 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. *Journal of Pediatrics*. 2017;188:240-244. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>
- Ouyang J, Yan J, Zhou X, Isnard S, Harypusat V, Cui H, Routy J-P, Chen Y. Relevance of biomarkers indicating gut damage and microbial translocation in people living with HIV. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1173956. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1173956>
- Giron LB, Dweep H, Yin X, Wang H, Damra M, Goldman AR, Gorman N, Palmer CS, Tang H-Y, Shaikh MW, Forsyth CB, Balk RA, Zilberstein NF, Liu Q, Kossenkova A, Keshavarzian A, Landay A, Abdel-Mohsen M. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:686240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686240>
- Klaus DA, Motal MC, Burger-Klepp U, Marschalek C, Schmidt EM, Leberherz-Eichinger D, Krenn CG, Roth GA. Increased plasma zonulin in patients with sepsis. *Biochemia Medica*. 2013;23(1):107-111. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.013>
- Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, Peng H, Lan P, Zhang P, Huang N, Peng J, Wu X, Luo Y, Qin H, Kang L, Wang J. 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 Gastroenterology*. 2015;15:34. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0260-z>
- 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. *American Journal of Medical Sciences*. 2019;359(2):100-107. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.10.006>
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- Buttet M, Traynard V, Tran TT, Besnard P, Poirier H, Niot I. From fatty-acid sensing to chylomicron synthesis: role of intestinal lipid-binding proteins. *Biochimie*. 2014;96:37-47. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.08.011>
- Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*. 2016;22(2):152-160. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000283>
- Keenan JI, Day AS. The Role of Gastrointestinal-Related Fatty Acid-Binding Proteins as Biomarkers in Gastrointestinal Diseases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(2):376-390. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05841-x>
- Shaaban A, Alfay O, Shaaban H, A-Maqsood 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. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 2021;26(6):393-400. https://doi.org/10.4103/jiaps.JIAPS_218_20
- 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 Journal of Surgery*. 2017;41(12):3120-3127. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4124-2>
- Voth M, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. Is I-FABP not only a marker for the detection of abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? *World Journal of Emergency Surgery*. 2019;14:49. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0267-9>
- Kastl SP, Krychtiuk KA, Lenz M, Distelmaier K, Goliasch G, Huber K, Wojta J, Heinz G, Speidl WS. Intestinal fatty acid binding protein is associated with mortality in patients with acute heart failure or cardiogenic shock. *Shock*. 2019;51(4):410-415. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001195>
- Sekino M, Okada K, Funaoka H, Sato S, Ichinomiya T, Higashijima U, Matsumoto S, Yoshitomi O, Eishi K, Hara T. Association between enterocyte injury and mortality in patients on hemodialysis who underwent cardiac surgery: an exploratory study. *Journal of Surgical Research*. 2020;255:420-427. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01515-2>
- Sekino M, Funaoka H, Sato S, Okada K, Inoue H, Yano R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Matsumoto S, Hara T. Association between macroscopic tongue ischemia and enterocyte injury and poor outcome in patients with septic shock: a preliminary observational study. *Shock*. 2018;50(5):530-537. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001122>

35. Matsumoto S, Sekine K, Funaoka H, Yamazaki M, Shimizu M, Hayashida K, Kitano M. Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. *British Journal of Surgery*. 2014;101(3):232-238. <https://doi.org/10.1002/bjs.9331>
36. Костина О.В., Диденко Н.В., Голова Е.А., Пушкин А.С., Загреков В.И., Ашкинази В.И., Преснякова М.В. Белок, связывающий жирные кислоты, как маркер повреждения кишечника и потенциальный предиктор летального исхода в острый период ожоговой болезни. *Анестезиология и реаниматология*. 2023;(6):52-57. 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;(6):52-57. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202306152>
37. 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;11(12):1526. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121526>
38. 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;97(33):e11782. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011782>
39. 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;21(1):293. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01515-2>
40. 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;8(5):e14374. <https://doi.org/10.14814/phy2.14374>
41. Ho SSC, Keenan JJ, Day AS. The Role of Gastrointestinal-Related Fatty Acid-Binding Proteins as Biomarkers in Gastrointestinal Diseases. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65(2):376-390. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05841-x>
42. Chaaban H, Patel MM, Burge K, Eckert JV, Lupu C, Keshari RS, Silasi R, Regmi G, Trammell M, Dyer D, McElroy SJ, Lupu F. Early antibiotic exposure alters intestinal development and increases susceptibility to necrotizing enterocolitis: A mechanistic study. *Microorganisms*. 2022;10(3):519. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030519>
43. Liu TC, Kern JT, Jain U, Sonnek NM, Xiong S, Simpson KF, Van Dussen KL, Winkler ES, Haritunians T, Malique A. Western diet induces Paneth cell defects through microbiome alterations and farnesoid X receptor and type I interferon activation. *Cell Host Microbe*. 2021;29(6):988-1001. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.004>
44. Cray P, Sheahan BJ, Dekaney CM. Secretory sorcery: Paneth cell control of intestinal repair and homeostasis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2021;12(4):1239-1250. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.06.006>
45. Barreto EBL, Rattes IC, Da CA, Gama, P. Paneth cells and their multiple functions. *Cell Biology International*. 2022;46(5):701-710. <https://doi.org/10.1002/cbin.11764>
46. 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;10(10):2082. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10102082>
47. Shin JH, Seeley RJ. Reg3 proteins as gut hormones? *Endocrinology*. 2019;160(6):1506-1514. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00073>
48. 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;7:235. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00235>
49. Isnard S, Ramendra R, Dupuy FP, Lin J, Fombuena B, Kokinov N, Kema I, Jenabian MA, Lebouché B, Costiniuk CT, Ancuta P, Bernard NF, Silverman MS, Lakatos PL, Durand M, Tremblay C, Routy JP; 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;221(1):110-121. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz423>
50. Darnaud M, Dos Santos A, Gonzalez P, Augui S, Lacoste C, Desterke C, De Hertogh G, Valentino E, Braun E, Zheng J, Boisgard R, Neut C, Dubuquoy L, Chiappini F, Samuel D, Lepage P, Guerrieri F, Doré J, Bréchet C, Moniaux N, Faivre J. Enteric delivery of regenerating family member 3 alpha alters the intestinal microbiota and controls inflammation in mice with colitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1009-1023. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.003>
51. Bluemel S, Wang L, Martino C, Lee S, Wang Y, Williams B, Horvath A, Stadlbauer V, Zengler K, Schnabl B. The role of intestinal c-type regenerating islet derived-3 lectins for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Communications*. 2018;2(4):393-406. <https://doi.org/10.1002/hep4.1165>
52. Yang J, Syed F, Xia Y, Sanyal AJ, Shah VH, Chalasani N, Zheng X, Yu Q, Lou Y, Li W. Blood biomarkers of intestinal epithelium damage regenerating islet-derived protein 3alpha and trefoil factor 3 are persistently elevated in patients with alcoholic hepatitis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2021;45(4):720-731. <https://doi.org/10.1111/acer.14579>
53. Zhao D, Kim YH, Jeong S, Greenson JK, Chaudhry MS, Hoepting M, Anderson ER, van den Brink MR, Peled JU, Gomes AL, Slingerland AE, Donovan MJ, Harris AC, Levine JE, Ozbek U, Hooper LV, Stappenbeck TS, Ver Heul A, Liu TC, Reddy P, Ferrara JL. Survival signal REG3alpha prevents crypt apoptosis to control acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(11):4970-4979. <https://doi.org/10.1172/JCI99261>
54. 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;4973589. <https://doi.org/10.1155/2021/4973589>
55. Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal*. 2018;6(2):181e91. <https://doi.org/10.1177/2050640617737632>
56. Kartaram S, Mensink M, Teunis M, Schoen E, Witte G, Janssen Duijghuijsen L, Verschuren M, Mohrmann K, M'Rabet L, Knipping K, Wittink H, van Helvoort A, Garssen J, Witkamp R, Pieters R, van Norren K. Plasma citrulline concentration, a marker for intestinal functionality, reflects exercise intensity in healthy young men. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):2251-2258. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.029>
57. Howarth C, Banerjee J, Eaton S, Aladangady N. Biomarkers of gut injury in neonates — where are we in predicting necrotizing enterocolitis? *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:1048322. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1048322>
58. Bajaj JS, Vargas HE, Reddy KR, Lai JC, O'Leary JG, Tandon P, Wong F, Mitrani R, White MB, Kelly M, Fagan A, Patil R, Sait S, Sikaroodi M, Thacker LR, Gillevet PM. Association between intestinal microbiota collected at hospital admission and outcomes of patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(4):756-765. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.022>
59. Katell P, Nuzzo, Guedj A, Paugam K, Paugam C, Corcos O. Diagnosis biomarkers in acute intestinal ischemic injury: so close, yet so far. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;56(3):373-385. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0291>

Поступила 03.11.2023

Received 03.11.2023

Принята к печати 12.12.2023

Accepted 12.12.2023