

Интестинальная оксигенотерапия критических состояний

В. А. Мазурок¹, А. С. Головкин¹, И. И. Горелов¹, А. Е. Баутин¹,
И. Н. Меньшугин¹, О. А. Сливин², Д. С. Тарновская², В. В. Иванов¹,
В. Г. Никифоров¹, К. А. Морозов¹, А. О. Маричев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России,
Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Ленинградская областная клиническая больница,
Россия, 194291, г. Санкт-Петербург, проспект Луначарского, д. 49

Intestinal Oxygenotherapy of Critical Conditions

Vadim A. Mazurok¹, Alexey S Golovkin¹, Ilya I. Gorelov¹, Andrey E. Bautin¹,
Ivan N. Menshugin¹, Oleg A. Slivin², Daria S. Tarnovskaya², Vladimir V. Ivanov¹,
Vladimir G. Nikiforov¹, Konstantin A. Morozov¹, Alexandr O. Marichev¹

¹ V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia,
2 Akkuratova Str., Saint Petersburg 197341, Russia

² Leningrad Regional Clinical Hospital,
49 Lunacharsky Av., Saint Petersburg 194291, Russia

Скрытая или ошибочно диагностированная дисфункция тонкой кишки — обычное явление у пациентов в критическом состоянии. Интестинальная оксигенотерапия — один из альтернативных путей нормализации координированной активности гладких мышц ЖКТ.

Цель исследования. Определить влияние интестинальной оксигенотерапии у пациентов с энтеропатиями критических состояний на динамику маркеров проницаемости и ишемии кишечной стенки.

Материалы и методы. Открытое проспективное описательное исследование 12 пациентов (7 взрослых, 5 детей) в критических состояниях с полиорганной недостаточностью и очевидной, либо вероятной дисфункцией ЖКТ. Педиатрические пациенты были представлены детьми с врожденными пороками сердца, перенесшими оперативные вмешательства на открытом сердце с целью их радикальной, либо паллиативной коррекции.

Результаты. Осложнений, связанных с проведением интестинальной оксигенации, не отметили. Напротив, ее использование у детей совпало с положительной клинической динамикой: устранением пареза кишечника, нормализацией усвоения энтерального питания. Однако, однозначно интерпретировать полученные результаты затруднительно.

Плазменная концентрация цитруллина у детей — объективный маркер функционального состояния ЖКТ: в подавляющем большинстве контрольных точек его уровень был <20 мкмоль/л, что означает очень тяжелое поражение кишечника. Плазменная концентрация I-FABP в значительной доле контрольных точек — <100 пг/мл, что, напротив, не позволяет говорить о тяжелых ишемических нарушениях кишечной стенки.

У взрослых исходная плазменная концентрация цитруллина в подавляющем большинстве контрольных точек — <20 мкмоль/л, но к 5–6 суткам от начала интестинальной оксигенации у большинства пациентов была уже >20 мкмоль/л, достигая ≥ 80 мкмоль/л. Корреляции между плазменными концентрациями I-FABP и цитруллина у взрослых не отметили.

Заключение. Интестинальная оксигенотерапия — перспективный терапевтический метод профилактики и коррекции энтеропатии. Метод может оказаться особенно эффективным при лечении анаэробной (например, *Cl. difficile*-ассоциированного колита) инфекции. Диагностическая значимость плазменных концентраций цитруллина и I-FABP нуждается в дополнительном подтверждении.

Ключевые слова: интестинальная оксигенотерапия; энтеропатии критических состояний; цитруллин; I-FABP

The latent or mist diagnosed dysfunction of the small intestine is a common disorder in critically ill patients. Intestinal oxygenotherapy is one of the alternative ways to normalize the coordinated activity of the smooth muscles of the digestive tract.

Purpose of the study. To determine the effect of intestinal oxygenotherapy in patients with enteropathies of critical conditions on the dynamics of biomarkers of the intestinal wall permeability and ischemia.

Адресс для корреспонденции:

Вадим Мазурок
E-mail: vmazurok@mail.ru

Correspondence to:

Vadim Mazurok
E-mail: vmazurok@mail.ru

Materials and methods. An open prospective descriptive study of 12 critically ill patients (7 adults, 5 children) with multiple organ failure and evident or suspected dysfunction of the gastrointestinal tract. Pediatric patients included children with congenital heart disease who underwent open-heart surgery for the purpose of radical or palliative correction.

Results. Complications related to the intestinal oxygenotherapy were not observed. On the contrary, its use in children coincided with the positive clinical dynamics: elimination of intestinal paresis, normalization of digestion of enteral nutrition. However, it is difficult to interpret the results unambiguously.

Serum citrulline concentration in children is an objective marker of the functional state of the gastrointestinal tract: in the vast majority of the control points its level was $<20 \mu\text{mol/l}$; it means a very severe intestinal damage. Serum I-FABP concentration was $<100 \text{ pg/ml}$ in a significant number of control points, which, by contrast, does not allow to talk about the intestinal wall severe ischemic disturbances.

In adults, the initial serum citrulline concentration was $<20 \mu\text{mol/l}$ in the vast majority of control points; but by days 5–6 after the onset of intestinal oxygenation, in the majority of patients the citrulline levels exceeded $>20 \mu\text{mol/l}$ (up to $\geq 80 \mu\text{mol/l}$). No correlation between serum citrulline and I-FABP concentrations in adults was found.

Conclusion. Intestinal oxygenotherapy is a promising therapeutic technique for prevention and correction of enteropathies. The method may appear especially effective in treatment of anaerobic (i.e. *Cl. difficile*-associated colitis) infection. The diagnostic value of plasma citrulline and I-FABP concentrations needs further confirmation.

Keywords: *intestinal oxygenotherapy; enteropathy of critical states; citrulline; I-FABP*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-74-91

Введение

Дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — типичное явление у пациентов в критическом состоянии. За время лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у 59% пациентов отмечается, по крайней мере, один симптом расстройств ЖКТ, проявляющийся непереносимостью энтерального питания, кишечной непроходимостью, диареей, кровотечениями или ишемией стенки кишки [1]. При этом объективная оценка состояния тонкого кишечника — «глубокого органа», далекого от ротовой полости, заднего прохода и брюшной стенки, — весьма сложна, что предопределяет «скрытность» его дисфункции и нередко ошибочную и позднюю диагностику: у большинства пациентов ишемия кишечника распознается уже после развития обширного трансмурального некроза его стенки или сепсиса. При этом задержка диагностики ишемии кишечника на 24 часа снижает выживаемость больше, чем на 20% [2, 3].

Несмотря на то, что даже скрытые расстройства тонкого кишечника могут иметь клинические последствия и влиять на прогноз заболевания, общего подхода в лечении пациентов ОРИТ относительно оценки и коррекции нарушений ЖКТ не существует [1]. Для диагностики ишемии кишечника традиционно применяют лабораторные исследования, прежде всего, — оценку концентрации лактата плазмы и дефицита оснований, подсчет количества лейкоцитов в крови. Тем не менее, с помощью только этих тестов дифференцировать пациентов с ишемией кишечника и без нее невозможно [2, 4]. Диагностическая ценность методов медицинской визуализации также ограничена из-за разнообразия причин, приводящих к ишемизации стенки кишечника [5–7]. Соответственно, потребность в иных маркерах ишемии кишечника (плазменных и мочевых) остается высокой.

Introduction

A gastrointestinal tract (GIT) dysfunction is a typical phenomenon in critically ill patients. During the intensive care unit (ICU) treatment, 59% of patients have at least one symptom of GIT disorders manifesting with enteral nutrition intolerance, ileus, diarrhea, hemorrhage or bowel wall ischemia [1]. In this case, an objective assessment of the small intestine state, a «deep organ», located far from the oral cavity, anus and abdominal wall, is very complicated, which predetermines the «secrecy» of its dysfunction and often erroneous and late diagnosis. In most patients, bowel ischemia is diagnosed only after development of extensive transmural wall necrosis or sepsis. At that, a 24-hour delay in intestinal ischemia diagnosis reduces the survival rate by more than 20% [2, 3].

Despite the fact that even a hidden small intestine disorder may have clinical implications and affect the disease prognosis, no common approach to the evaluation and correction of GIT disorders in ICU patients exists [1]. For the diagnosis of intestinal ischemia, laboratory studies are usually used, first of all, plasma lactate concentration and base deficiency tests, and the WBC count. However, it is impossible to differentiate patients with or without intestinal ischemia using only these tests [2, 4]. The diagnostic value of the medical imaging modalities is also limited due to a variety of intestinal ischemia wall causes [5–7]. Accordingly, the need for other markers of intestinal ischemia (plasmatic and urinary) remains high.

The concentrations of intestinal fatty acids binding proteins (I-FABP) and citrulline are among potentially useful GIT dysfunction markers. I-FABPs are small cytosolic proteins released upon the loss of enterocytes membrane integrity and excreted with the urine; they help to distinguish patients with intestinal ischemia from healthy ones [8–10]. I-FABP values in plasma and urine were significantly higher in patients

Среди потенциально полезных маркеров дисфункции ЖКТ указывают на концентрацию интестинальных белков, связывающих жирные кислоты (I-FABP) и цитруллин. I-FABP — малые цитозольные протеины, освобождаемые при утрате целостности мембраны энтероцитов и удаляемые с мочой, — помогающие отличить пациентов с ишемией кишечника от здоровых [8–10]. I-FABP в плазме и моче значимо выше у пациентов с ишемией кишечника, чем у здоровых из групп контроля [8, 9].

Цитруллин — аминокислота, синтезируемая энтероцитами кишечника из глутамина, — предшественник для синтеза аргинина почкой. Есть указания, что плазменный цитруллин — простой и надежный маркер функционирующей метаболической массы энтероцитов у детей и взрослых, имеющих прямое отношение к остаточной длине тонкой кишки при болезнях кишечника (короткий кишечник, обширные энтеропатии, специфическое поражение после химио- и радиотерапии) [11–14], а также ранний индикатор острого отторжения после пересадки тонкой кишки [15]. Показано, что у пациентов с нормальной длиной тонкой кишки, но атрофией ворсинок, связанной с ее заболеванием, уровень цитрулина коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофии [16], а также отражает плотностную способность тонкой кишки [14, 17]. Связь между низкой плазменной концентрацией цитрулина и утратой барьерной функции ЖКТ была предположена А. Н. Herbers et al. (2008) [18], показавших, что после высокодозной химиотерапии низкая концентрация цитрулина в плазме связана с бактериемией и клинико-биологическими свидетельствами повреждения слизистой у детей. Прогностическая значимость концентрации цитрулина в плазме продемонстрирована и у пациентов с острым панкреатитом [19]. Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между концентрацией цитрулина в плазме и сывороточным уровнем I-FABP; тогда как сывороточный I-FABP положительно коррелировал с клиническими признаками дисфункции ЖКТ, шкалой APACHE II, концентрацией С-реактивного белка (CRP) и длительностью лечения в ОРИТ. В итоге констатировано, что у пациентов с риском развития тонкокишечной дисфункции вследствие системного воспаления и гиповолемии расстройства ЖКТ обусловлены некрозом энтероцитов, оцениваемым на основании повышения плазменной I-FABP, и острым сокращением функционирующей массы энтероцитов, о чем судили на основании низкой концентрации цитрулина в плазме.

Ограниченные клинические возможности коррекции функциональных и органических нарушений ЖКТ предопределяют острую необходимость поиска специфических методов терапии. Интестинальная оксигенотерапия (ИО), предложенная в прошлом веке [20, 21] — один из альтернативных путей нормализации координированной активно-

with intestinal ischemia than in healthy individuals from the reference group [8, 9].

Citrulline is an amino acid synthesized by intestinal enterocytes from glutamine, a precursor for the synthesis of arginine by the kidney. There are literature data that plasma citrulline is a simple and reliable marker of functioning enterocyte metabolic mass in children and adults having a direct relation to the remaining length of the small intestine in patients with bowel diseases (short intestines, extensive enteropathy due to specific lesion after chemotherapy and radiation therapy) [11–14]; it is also an early indicator of acute small intestine rejection after its transplantation [15]. It has been demonstrated that in patients with a normal length of the small intestine and with villi atrophy associated with its disease, citrulline levels correlate with the severity and extent of atrophy [16], and also reflect the small intestine absorption capacity [14, 17]. The relation between the low plasma concentration of citrulline and the loss of the barrier function of the gastrointestinal tract was supposed by A. N. Herbers et al. (2008) [18], who demonstrated that after a high-dose chemotherapy low concentration of citrulline in plasma were associated with bacteremia and clinical and biological evidence of mucosal damage in children. The prognostic significance of plasma citrulline was demonstrated in patients with acute pancreatitis [19]. In addition, a negative correlation was found between plasma citrulline and I-FABP concentration; whereas plasma I-FABP positively correlated with gastrointestinal dysfunction clinical signs, APACHE II scale, C-reactive protein (CRP) concentration and the ICU treatment duration. As a result, it was found that in patients at risk of a small intestinal dysfunction due to systemic inflammation and hypovolemia, gastrointestinal disorders are caused by enterocyte necrosis estimated based on elevated plasma I-FABP levels and an acute reduction in the functioning enterocytes mass confirmed by a low plasma citrulline concentration.

Limited clinical options for the correction of functional and organic disorders of the gastrointestinal tract predetermine the urgent need in a search for specific methods of therapy. Enteric oxygenotherapy (EO) proposed in the past century [20, 21] is one of alternative ways of normalizing the coordinated activity of GIT smooth muscles. The results of experimental and clinical studies demonstrate that the introduction of low doses of oxygen into the intestine lead to a non-predictable systemic oxygenation increase [22–31] and a reduction of cardiac output increased under hypoxic conditions as a form of compensation [25], contributes to preservation of the intestinal mucosa morphological architectonics [32], and promotes GIT function normalization [27, 30]. Thereby, the identification of the mechanisms responsible for the observed effects of enteric oxygenotherapy appears pathophysiologically and clinically important.

Purpose of the study — to determine the effect of intestinal oxygenotherapy in patients with en-

сти гладких мышц ЖКТ. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что введение в ЖКТ невысоких доз кислорода приводит к непрогнозируемому по мощности увеличению системной оксигенации [22–31], снижению компенсаторно увеличенного в гипоксических условиях сердечного выброса [25], способствует морфологической сохранности архитектоники слизистой кишечника [32] и нормализации функции ЖКТ [27, 30].

С учетом изложенного, выявление механизмов, ответственных за наблюдаемые эффекты энтеральной оксигенотерапии, представляется актуальным с патофизиологической и клинической точек зрения.

Цель — определить влияние интестинальной оксигенотерапии у пациентов с энтеропатиями критических состояний на динамику маркеров проницаемости и ишемии кишечной стенки.

Материал и методы

Проведение открытого проспективного описательного исследования одобрено решением ЛЭК. Пациенты или их представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включили 12 пациентов (7 взрослых, 5 детей) в критических состояниях с полиорганной недостаточностью (ПОН) и очевидной, либо вероятной дисфункцией ЖКТ (табл. 1). Моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ: парез и вздутие кишечника, невозможность энтерального питания и поступление по назогастральному зонду застойного содержимого расценивали в качестве энтеральной недостаточности. Все пациенты имели клинко-лабораторную картину системной воспалительной реакции.

Педиатрические пациенты были представлены детьми с врожденными пороками сердца (ВПС), перенесшими оперативные вмешательства на открытом сердце с целью их радикальной либо паллиативной коррекции.

Не включали в исследование пациентов с абдоминальной гипертензией II и более степени (БВД >15 см вод. ст. [33]) и детей с некротическим энтероколитом (НЭК) III–IV стадии.

ИО проводили через введенный в 12-перстную кишку кишечный зонд («Нутритиуб», 8–12 FR. «B|Braun», Германия). Введение 100% O₂ у детей обеспечивали с помощью шприцевого насоса («B. Braun», Германия) или низкотоочного инфулятора у взрослых под контролем давления в брюшной полости, измеряемого дистальным датчиком аппарата (респиратор «ЭМО 500», производитель «ООО Электромедоборудование», Санкт-Петербург, Россия). Скорость потока кислорода у детей варьировала в пределах 5–20 мл/час, у взрослых — 5–15 мл/мин. Объем введенного газа у детей составлял 120–240 мл/сут, у взрослых — 3–9 л/сут. В общей сложности ИО продолжали от 4 до 44 суток.

Динамику клинических проявлений энтеропатии фиксировали во время проведения ИО и в течение 5 дней после ее прекращения. При нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (появлении перистальтики, прекращении поступления застойного содержимого по назогастральному зонду или (у детей)

teropathies of critical conditions on the dynamics of the intestinal wall permeability and ischemia markers.

Materials and Methods

An open prospective descriptive study was approved by the LEC. Patients or their representatives signed the informed consent form to participate in the study.

The study included 12 critically ill patients (7 adults, 5 children) with multiple organ failure (MOF) and the apparent or probable GIT dysfunction (see Table 1). Motor-evacuation GIT disorders: paresis and bloating, the inability of enteral nutrition and the flow of stagnant contents along the nasogastric tube were regarded as enteric insufficiency. All patients presented a clinical and laboratory picture of a systemic inflammatory response.

Pediatric patients were represented by children with congenital heart disease (CHD) who underwent an open-heart surgery for the purpose of radical or palliative correction (Table 1).

Patients with abdominal hypertension (intraabdominal pressure (IAP) >15 cm H₂O [33]) of degree II or a higher degree and children with necrotizing enterocolitis (NEC) at III or IV stages were not included in the study.

EO was performed through the intestinal probe («Nutritub», 8–12 FR «B|Braun», Germany) introduced to duodenum. The insufflation of 100% O₂ was carried out using a syringe pump («B|Braun», Germany) for children or using a low-flow insufflator incorporated into the respirator («EMO 500», the manufacturer «EMO Elektromedoborudovanie» Saint-Petersburg, Russia) for adults with the IAP monitoring measured by the distal sensor of the device. The oxygen flow rate varied within 5–20 ml/h in children, and 5–15 ml/min in adults. The volume of the introduced gas was 120–240 ml/day in children, and 3–9 l/day in adult patients. In total, the EO continued from 4 to 44 days.

The dynamics of enteropathy clinical manifestations was recorded during the EO and within 5 days after its termination. After normalization of the GIT motor-evacuation function (the recovery of peristalsis, gastric stagnant contents flow termination and stomach residual volume decrease (in children)) the enteral nutrition was started through the same tube using a T-socket. The daily amount of digested food was estimated. Flatulence and recovery of the stool provided further evidence of the propulsive GIT function normalization.

Physiological normal range of enteral nutrition in children was calculated based on «Normal physiological requirements for energy and nutrients for children and teenagers in the Russian Federation» [34].

The GIT barrier function and enterocytes condition was assessed on the basis of plasma I-FABP and citrulline concentrations: studies were performed using frozen plasma samples stored at -40°C. To assess biomarker concentrations the laboratory kits Human I-FABP (Hycult Biotech, the Netherlands) and Human citrulline (CIT) (Immuno Diagnostic oy, Finland) were used. Reactions were carried out in accordance with manufacturers' guidelines.

The analysis of the assumed reference values of the studied parameters was performed based on the literature data. The reference value of I-FABP and citrulline are presented in Table 2.

Statistical processing and the results presentation. Statistical analysis of the data was carried out using Microsoft Excel 2010 and Statistica 7.0 software. The correla-

Таблица 1. Данные о включенных в исследование пациентах, параметрах интестинальной оксигенации и ее клинических эффектах.

Пациент, №	Диагноз	Параметры ИО, клинические эффекты	Энтеропатия
Взрослые			
1; мужчина, 34 лет	Острый лейкоз. Рецидив, прогрессирование. Химиорезистентность. Агранулоцитоз. Тотальная пневмония, тяжелый сепсис, септический шок	14 дней (5–6 л/сут). Активизация перистальтики.	Вероятная
2; женщина, 48 лет	Синдром Бада-Киари. Цирроз печени. Асцит	21 день (3–4 л/сут). Активизация перистальтики.	Очевидная
3; мужчина, 42 лет	Вирусный гепатит. Цирроз печени. Иммунодефицитное состояние. Бактериально-грибковый сепсис, септический шок. СПОН	21 день (3–4 л/сут). Активизация перистальтики.	Вероятная
4; мужчина, 65 лет	Генерализованный атеросклероз, ИБС, состояние после АББШ, ОИМ. Резекция 2/3 желудка. Гангренозный холецистит. Гнойное расплавление забрюшинной клетчатки. СПОН Забрюшинная гематома Повторные ЖКК. Экстренная лапаротомия.	4 дня (3–4 л/сут). Активизация перистальтики.	Очевидная
5; мужчина, 68 лет	ИБС. Повторный ОИМ. Кардиосклероз. ДКМП. Отек легких. ХОБЛ	8 дней (3–4 л/сут). Активизация перистальтики. Отлучен от ИВЛ. Переведен в профильное отделение.	Вероятная
6; мужчина, 82 года	ИБС, АКШ, 3 шунта	8 дней (7–9 л/сут). Разрешение пареза кишечника.	Очевидная
7; мужчина, 33 года	ОЛЛ, РТПХ кишечника тяжелый энтероколит.	3 недели (3–4 л/сут). Снижение тяжести РТПХ. Исчезновение крови в стуле	Очевидная
Дети			
1; девочка, 7 мес	ВПС: ЕЖС, после выполнения операции Норвуда.	10 дней (7–10 мл/ч; 170–240 мл/сут). Активизация перистальтики. Переведена в профильное отделение.	Очевидная
2; девочка, 2 мес	ВПС: Тетрада Фалло, состояние после радикальной коррекции.	34 дня (5 мл/ч; 120 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Через 3 дня после прекращения ИО ухудшение соматического статуса и развитие НЭК. Возобновлена ИО еще на 10 дней.	Очевидная
3; девочка, 11 мес	ВПС: АЛА+ДМЖП, после выполнения радикальной коррекции ВПС.	6 дней (7 мл/ч; 1870 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Переведена в профильное отделение.	Очевидная
4; мальчик, 1 мес	ВПС: ЕЖС, после выполнения суживания ЛА с атриосептостомией в условиях ИК.	18 дней (5–7 мл/ч; 120–170 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Переведен в профильное отделение.	Очевидная
5; мальчик, 6 лет	ВПС: атрезия ТК, стеноз ЛА, после наложения модифицированного шунта по Блелоку-Тауссиг.	10 дней. (20 мл/ч; 480 мл/сут). Разрешение пареза кишечника. Переведен в профильное отделение.	Очевидная

Примечание. ИО — интестинальная оксигенация; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АББШ — бифуркационное аорто-бедренное шунтирование; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»; ЕЖС — единый желудочек сердца; АЛА — атрезия легочной артерии; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; ЛА — легочная артерия; ИК — искусственное кровообращение; ТК — трикуспидальный клапан.

снижении остаточного объема в желудке) начинали энтеральное питание через этот же зонд с помощью тройника. Оценивали усвоенный объем питания за сутки. Отхождение газов и появление стула служили дополнительными свидетельствами нормализации пропульсивной функции ЖКТ.

Физиологическую норму энтерального питания у детей рассчитывали на основе «Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей и подростков Российской Федерации» [34].

О барьерной функции ЖКТ и состоянии энтероцитов судили на основании изучения концентраций I-FABP и цитрулина: исследования выполняли из замороженных образцов плазмы пациентов, динамически забранных, аликвотированных и банкированных при

tion analysis was performed by Spearman's rank correlation and Pearson's correlation. The results were assumed as statistically different at $P < 0.05$. The results of the study are presented in the form of graphs, including the numerical values of the studied parameters.

Results and Discussion

The dynamics of enteral nutrition digestion in children (Fig. 1) shows that at the baseline 2 of 5 patients digested <40% of the physiologically normal amount, and three of them digested <20%. Later, starting from 2–3 or 6–7 days of observation, the volume of enteral nutrition in all patients was expanded.

Table 1. Data on the patients included in the study, EO parameters and its clinical effects.

Patient, No.	Diagnosis	EO duration (volume), clinical effects	Enteropathy
Adults			
1; man, 34 years old	Acute leukemia. Relapse and progression. Chemoresistance. Agranulocytosis. Total pneumonia, severe sepsis, septic shock	14 days (5-6 liters/day). Activation of peristalsis.	Probable
2; woman, 48 years old	Bud-Chiari syndrome. Cirrhosis of the liver. Ascite	21 day (3-4 liters/day). Activation of peristalsis.	Obvious
3; man, 42 years old	Viral hepatitis. Cirrhosis of the liver. Immunodeficient condition. Micotic and bacterial sepsis, septic shock. MOF	21 day (3-4 liters/day). Activation of peristalsis.	Probable
4; man, 65 years old	IHD, AMI, generalized atherosclerosis. Post-AFBB condition. 2/3 stomach resection. Gangrenous cholecystitis. Retroperitoneal tissue purulent melting. MOF. Retroperitoneal hematoma. Repeated GIT bleeding. Emergent laparotomy.	4 days (3-4 liters/day). Activation of peristalsis.	Obvious
5; man, 68 years old	IHD. Repeated MI. Cardiosclerosis. DCM. Pulmonary edema. COPD	8 days (3-4 liters/day). Activation of peristalsis. Mechanical ventilation discontinuation. Transferred to the profile department.	Probable
6; man, 82 years old	IHD, CABG, 3 shunts	8 days (7-9 liters/day). The intestine paresis resolution.	Obvious
7; man, 33 years old	ALL, intestine GVHD with a heavy enterocolitis.	3 weeks (3-4 liters/day). Reducing of GVHD severity. Disappearance of blood in the stool	Obvious
Children			
1; girl, 7 months	CHD: SVH, condition after Norwood procedure.	10 days (7-10 ml/hr; 170-240 ml/day). Activation of peristalsis. Transferred to the profile department.	Obvious
2; girl, 2 months	CHD: Tetrad Fallot, condition after radical correction.	34 days (5 ml/h to 120 ml /day). The intestine paresis resolution. Somatic status deterioration and the NEC development 3 days after EO termination. EO renovation for other 10 days.	Obvious
3; Girl, 11 months	CHD: PAA + VSD, condition after CHD radical correction.	6 days (7 ml/h 1870 ml/ay). The intestine paresis resolution. Transferred to the profile department.	Obvious
4; boy, 1 month	CHD: SVH, condition after PA narrowing and atrioseptostomy under AC.	18 days (5-7 ml/hour; 120-170 ml/day). The intestine paresis resolution. Transferred to the profile department.	Obvious
5; boy, 6 years old	CHD: TV atresia, PA stenosis, condition after a modified Blelok-Taussig shunt imposition.	10 days. (20 ml/h to 480 ml/day). The intestine paresis resolution. Transferred to the profile department.	Obvious

Note. For Table 1 and Fig. 1, 2: EO – intestinal oxygenotherapy; MOF – multiple organ failure; IHD – ischemic heart disease; AFBB – aorto-femoral bifurcation bypass; AMI – acute myocardial infarction; DCM – dilated cardiomyopathy; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CABG – coronary bypass graft; ALL – acute lymphocytic leukemia; GVHD – graft-versus-host diseases; SVH – single ventricle of the heart; PAA – pulmonary artery atresia; VSD – interventricular septum defect; PA – pulmonary artery; AC – artificial circulation; TV – tricuspid valve.

температуре -40°C. Были использованы стандартные наборы Human I-FABP («Hycult Biotech», Нидерланды) и Human citrulline (CIT) («Immunodiagnostic», Финляндия). Постановка реакций проводилась в соответствии с рекомендациями изготовителей.

Проведен анализ предполагаемых референсных значений исследуемых показателей по данным литературы. Референсные значения I-FABP и цитрулина представлены в табл. 2.

Статистический анализ полученных данных проводили в программах Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Корреляционный анализ выполняли методом ранговой корреляции Спирмана, а также корреляцией Пирсона. Достоверными принимали закономерности при $p < 0.05$. Результаты исследования представлены в виде графиков, включающих цифровые значения изученных показателей.

The exception was patient 2 with a very severe heart failure persisted despite the radical correction of tetralogy of Fallot; in this case, the increased volume of enteral nutrition was noted since day 10.

The dynamics of stomach residual volume in children (Fig. 1, *b*) shows that at a baseline it exceeded the introduced food volume in 2 of 5 patients; in one case, the undigested food constituted 71% of the initial volume. Later, there was a decrease of the residual volume of the stomach on the following days (starting from enteral nutrition beginning): by the second day – in 3 of 5 patients, by the fourth day – in one patient, by the seventh day – in one patient (patient 4 with severe hypoxia due to the systemic circulation steal syndrome). Complete enteral nutrition uptake was observed in one patient.

Таблица 2. Референсные значения I-FABP и цитруллина.**Table 2. I-FABP and citrulline reference values.**

Reference values	Source
Citrulline	
30–50 $\mu\text{mol/L}$, irrespective of nutrition state;	
<10 $\mu\text{mol/L}$ – an objective threshold for parenteral nutrition beginning at the enteropathy or short intestine	[11]
20–40 $\mu\text{mol/L}$	[35]
34 (27.7; 47.6) $\mu\text{mol/L}$ (Me, upper and lower quartiles) – normal donors;	
7.1 (2.3; 11.8) $\mu\text{mol/L}$ (Me, upper and lower quartiles) – in sepsis.	[36]
26.5 (13.9–43) $\mu\text{mol/L}$ in healthy;	
15.2 (5.7–28.6) $\mu\text{mol/L}$ in the critically ill.	[37]
In healthy children (10, 50 and 90 quintile)	
6 months – 14; 26; 32 $\mu\text{mol/L}$	
2 years – 17; 28; 35 $\mu\text{mol/L}$	
6 years – 23; thirty; 37 $\mu\text{mol/L}$	
16 years – 23; thirty; 39 $\mu\text{mol/L}$	[38]
<10 $\mu\text{mol/L}$ for patients with diffuse villi atrophy ($n=10$);	
10–20 $\mu\text{mol/L}$ for patients with proximal (duodenal) villi atrophy ($n=12$);	
20–30 $\mu\text{mol/L}$ for patients with partial villi atrophy	[16]
I-FABP	
<65 pg/mL in healthy;	
27.4 pg/mL (<20–87) pg/mL in patients with acute abdominal pain;	
265.8 (<20–1496) pg/mL in patients with ischemic bowel disease;	
>100 pg/mL in patients with mesenteric infarction ($n=5$);	
Not more >100 pg/mL in healthy people	[8]
268 pg/mL (in plasma); sensitivity/specificity – 0.68/0.71	
551 pg/mL (in urine); sensitivity/specificity – 0.90/0.89	[39]
1092 (average) pg/mL in severe acute pancreatitis;	
84 (average) pg/mL in medium severity pancreatitis;	
37 (average) pg/mL in healthy subjects.	[40]
2872 (229–4340) pg/mL at proved intestinal ischemia;	
1020 (239–5324) pg/mL in the absence of the small intestine ischemia (not statistically significant).	[41]
194 pg/mL (in urine) ($n=9$).	
The normal values of I-FABP in the urine are unknown	[42]

Примечание. Reference values – референсные значения; Source – источник; Citrulline – цитруллин; irrespective of nutrition state – независимо от состояния питания; an objective threshold for parenteral nutrition beginning at the enteropathy or short intestine – объективный порог для начала парентерального питания при энтеропатии или короткой кишке; upper and lower quartiles – верхний и нижний квартили; normal donors – норма у доноров; in sepsis – при сепсисе; in healthy – у здоровых; in the critically ill – у критических больных; children – детей; quintile – квантили; months – месяцы; years – годы; for/in patients with – для/у пациентов с; diffuse villi atrophy – диффузной атрофией ворсин; proximal (duodenal) villi atrophy – проксимальной (дуоденальной) атрофией ворсин; partial villi atrophy – частичной атрофией ворсин; acute abdominal pain – острой болью в животе; ischemic bowel disease – ишемическим заболеванием кишечника; mesenteric infarction – брыжеечным инфарктом; people – людей; in plasma/ urine – в плазме/моче; sensitivity/specificity – чувствительность/специфичность; in severe acute pancreatitis – при тяжелом остром панкреатите; in medium severity pancreatitis – при панкреатите средней тяжести; subjects – субъекты; at proved intestinal ischemia – при доказанной ишемии тонкой кишки; in the absence of the small intestine ischemia (not statistically significant) – при отсутствии ишемии тонкой кишки (статистически недостоверно); The normal values – нормальные значения; are unknown – неизвестны.

Результаты и обсуждение

Динамика усвоения энтерального питания у детей (рис. 1, *a*) демонстрирует, что исходно 2 из 5 пациентов усваивали <40% физиологической нормы, а трое – <20%. В последующем, начиная со 2–3 или 6–7 суток наблюдения, объем энтерального питания у всех пациентов расширяли. Исключение составил пациент 2 с тяжелой сердечной недостаточностью, сохранявшейся, несмотря на выполненную радикальную коррекцию Тетрады Фалло, у которого расширение объема энтерального питания отмечали с 10 суток.

Динамика остаточного объема в желудке у детей (рис. 1, *b*) показывает, что исходно у 2 из 5 пациентов он превышал введенный объем питания, у одного – неусвоенное питание составляло 71% от введенного объема. В последующем отмечается

Dynamics of I-FABP and citrulline in children and adult patients are shown in Fig. 2.

Fig. 2, *a* shows that the plasma citrulline level was <20 $\mu\text{mol/l}$ in 4 of 5 children during the first ten days; at that, in patient 5 (congenital valve disease (CVD): TV atresia, PA stenosis, condition after applying the modified Blalock–Taussig shunt) it was <10 $\mu\text{mol/l}$ for 5 days, and in patients 1 and 3 it dropped below this limit at several study points. In patient 4 with severe hypoxia due to systemic circulation steal syndrome, the level of citrulline decreased, and in four of the five control points it did not exceed 25 $\mu\text{mol/l}$. There were no significant changes of the marker in all patients during the study.

The dynamics of I-FABP in children (Fig. 2, *c*) demonstrates that the baseline plasma I-FABP level (except patient 5) was ≥ 100 pg/ml. At that, in patient 5 the plasma I-FABP level was 289.7 pg/ml next day after the EO initiation. During the subsequent 9 days,

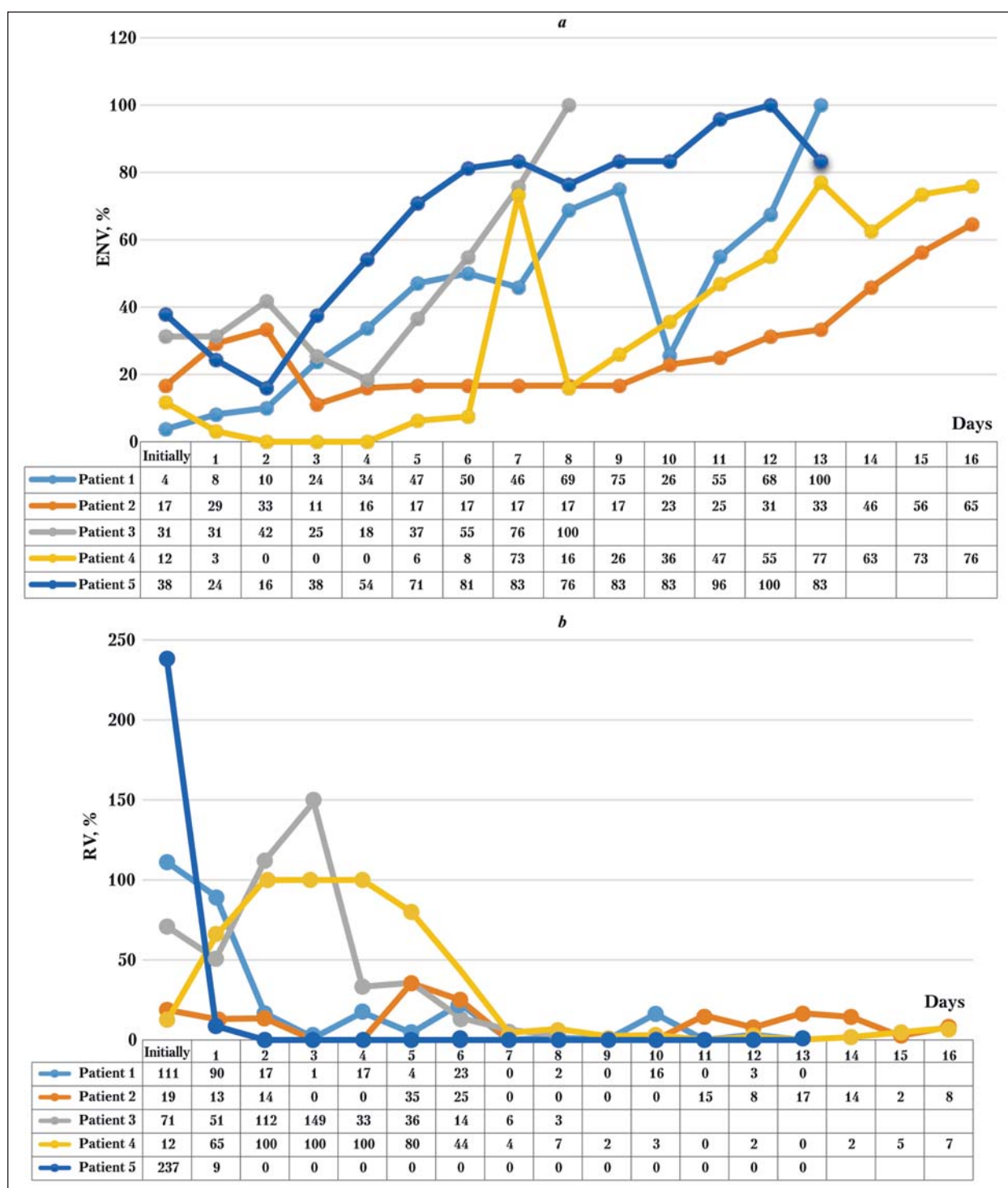


Рис. 1. Объем энтерального питания и динамика остаточного объема на фоне интестинальной оксигенации у детей.

Fig. 1. The volume of enteral nutrition and dynamics of residual volume during EO in children.

Note. *a* – ENV – enteral nutrition volume; *b* – RV – residual volume.

Примечание. Для рис. 1, 2: Patient – пациент; Initially – исходно; Days – сутки. *a* – ENV – объем энтерального питания; *b* – RV – остаточный объем.

снижение остаточного объема желудка: у 3-х из 5-и пациентов ко вторым суткам, у одного – к четвертым, у другого (пациент 4 с выраженной гипоксией, «обкрадыванием» системного кровообращения) – полное усвоение энтерального питания отмечалось к седьмым суткам от начала ИО.

there was a tendency toward decreasing the plasma I-FABP levels in all patients. The correlation analysis did not find reliable relationship between the plasma concentrations of laboratory markers (citrulline and I-FABP) and the stomach residual contents and the digested enteral feeding volume.

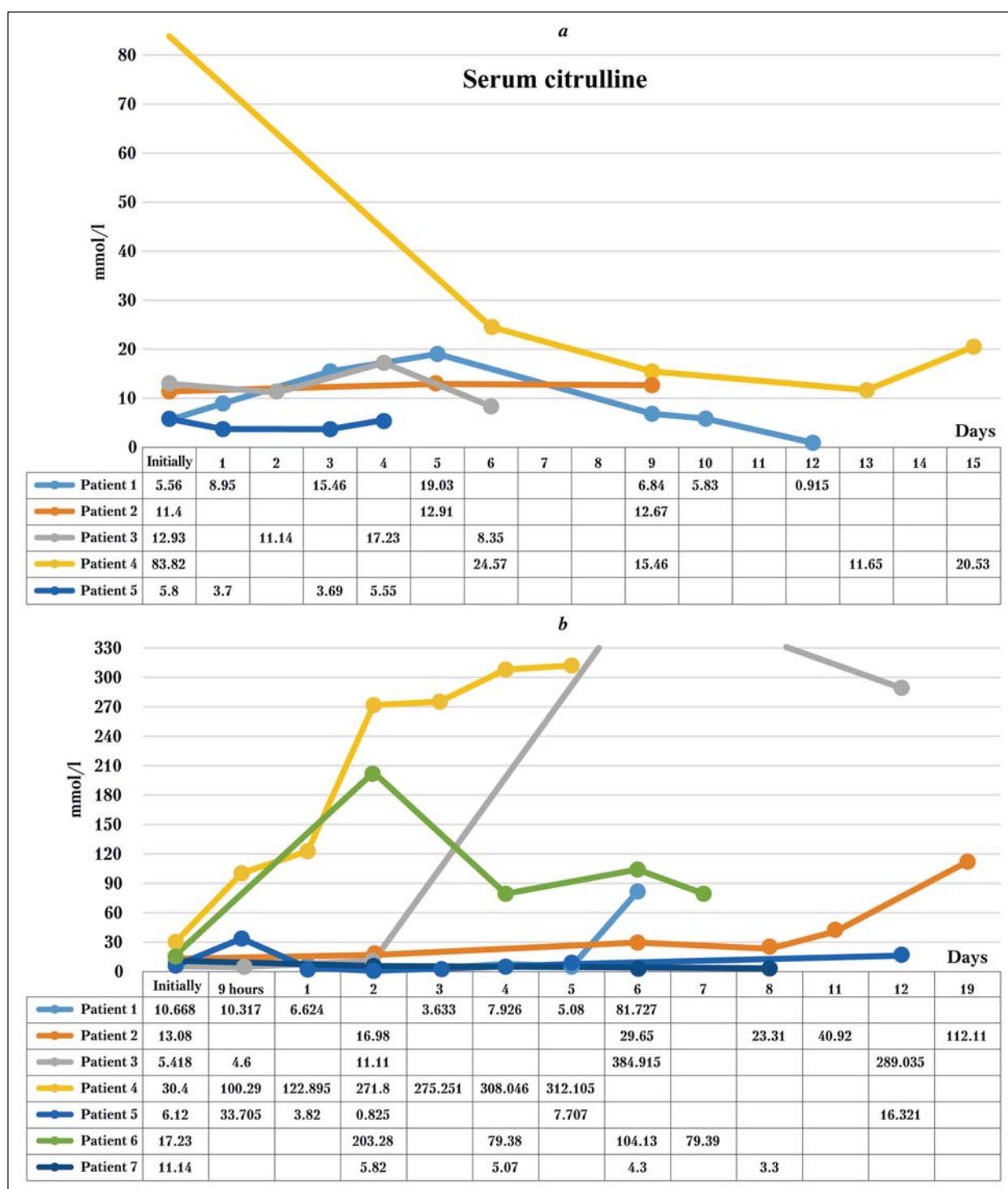


Рис. 2. Динамика исследуемых показателей на фоне интестинальной оксигенации у детей и взрослых.

Fig. 2. Dynamic of study indexes during EO in children and adults.

Note. *a, c* – in children; *b, d* – in adults.

Примечание. Serum citrulline – сывороточный цитруллин; *a, c* – in children – у детей; *b, d* – in adults – у взрослых.

Динамика I-FABP и цитрулина у детей и взрослых представлена на рис. 2.

Согласно представленным данным (рис. 2, *a*), у 4-х из 5-и детей уровень цитрулина в плазме в течение первых десяти дней оказался <20 мкмоль/л, причем у пациента 5 (ВПС: атрезия ТК, стеноз ЛА, после наложения модифицированного шунта по Блелоку–Тауссиг) он в течение 5 суток был

The dynamics of citrulline in adults (Fig. 2, *b*) shows that in 6 of 7 patients the baseline concentration of plasma citrulline was <20 $\mu\text{mol/l}$. Subsequently, by 5–6 days, in 5 of 7 patients the plasma citrulline was >29.6 (maximum 384.9) $\mu\text{mol/l}$. In one patient the growth of citrulline levels was observed from the first EO day. In two patients the plasma citrulline did not tend to increase remaining at <16 $\mu\text{mol/l}$.

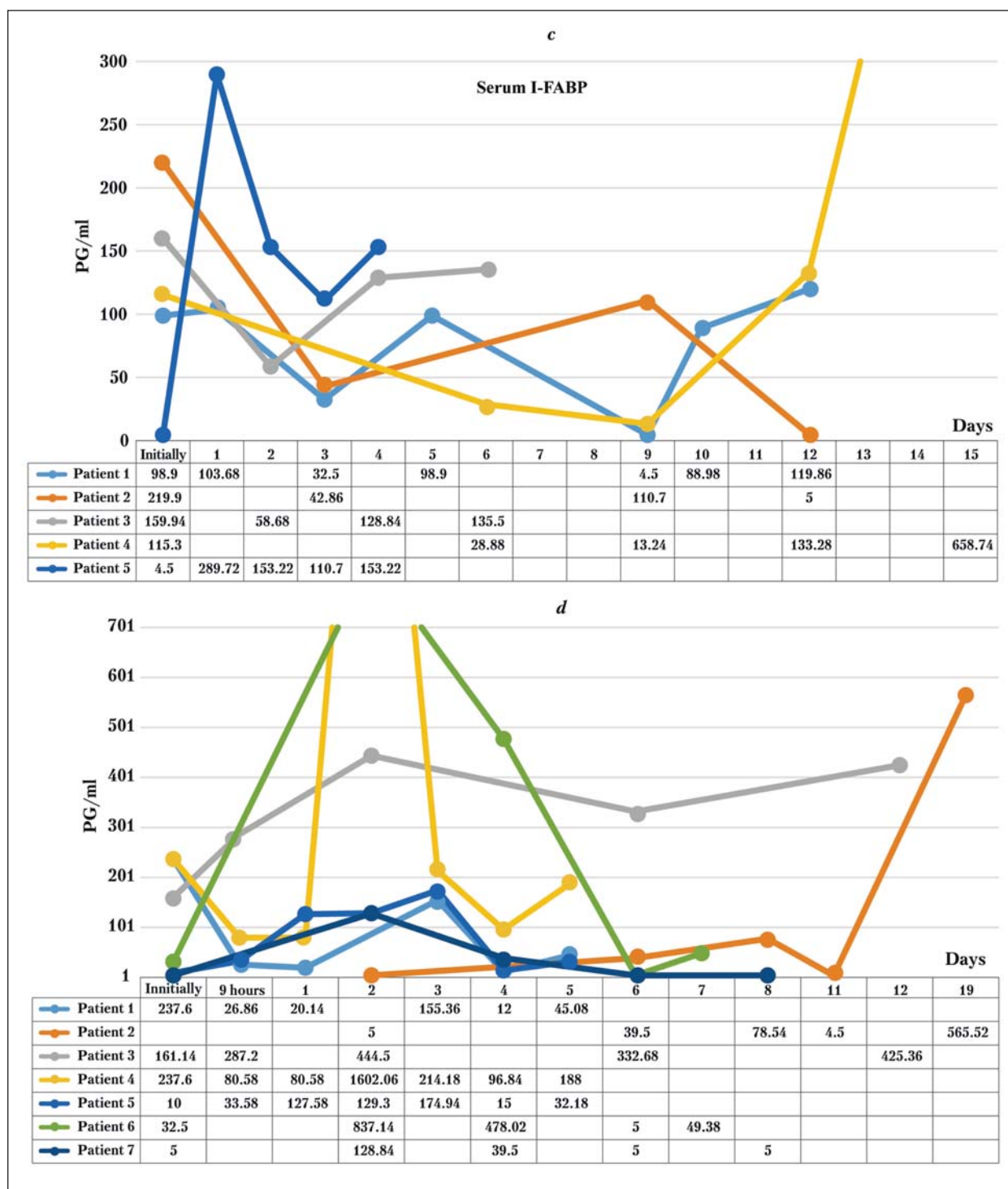


Рис. 2. Динамика исследуемых показателей на фоне интестинальной оксигенации у детей и взрослых.

Fig. 2. Dynamic of study indexes during EO in children and adults.

Note. *a, c* — in children; *b, d* — in adults.

Примечание. Serum citrulline — сывороточный цитруллин; *a, c* — in children — у детей; *b, d* — in adults — у взрослых.

<10 мкмоль/л, а у пациентов 1 и 3 — опускался ниже этого предела в нескольких точках исследования. У пациента 4 на фоне выраженной гипоксии и «обкрадывания» системного кровообращения концентрация цитрулина снизилась, и в четырех из пяти контрольных точек не превышала 25 мкмоль/л. При этом заметной динамики маркера у всех пациентов за время исследования не выявили.

The dynamics of plasma I-FABP in adults (Fig. 2, *d*) shows that in a considerable part of the control points, the I-FABP concentration was >100 pg/ml. The maximum values were observed in patient 5 by 19 hour after the EO initiation, which correlated with the increase of ascites and intraabdominal hypertension as a result of underlying pathology (Bud-Chiari syndrome, liver cirrhosis), as well as in patient 4, which

Динамика I-FABP у детей (рис. 2, с) свидетельствует, что исходная концентрация плазменного I-FABP (кроме пациента 5) оказалась ≥ 100 пг/мл. При этом у пациента 5 на следующие сутки после начала ИО концентрация плазменного I-FABP составила 289,7 пг/мл. В последующие 9 дней выявлен тренд снижения концентрации I-FABP в плазме у всех пациентов. При проведении корреляционного анализа не установлено достоверных взаимосвязей между плазменными концентрациями лабораторных маркеров (цитруллина и I-FABP) и остаточным содержимым желудка и усвоенным объемом энтерального питания.

Динамика изменения концентрации цитруллина у взрослых (рис. 2, b) показывает, что у 6-и из 7-и пациентов исходная концентрация цитруллина в плазме оказалась < 20 мкмоль/л. В последующем, к 5–6-м суткам, у 5-и из 7-и пациентов плазменная концентрация цитруллина стала $> 29,6$ (максимально — 384,9) мкмоль/л. У одного пациента рост концентрации цитруллина отмечался с 1-х суток ИО. У оставшихся 2-х пациентов концентрация цитруллина не имела тенденции к повышению, оставаясь на уровне < 16 мкмоль/л.

Динамика изменения концентрации I-FABP у взрослых (рис. 2, d) свидетельствует, что в значительной части контрольных точек концентрация I-FABP была > 100 пг/мл. При этом максимальные значения наблюдали у 5-го пациента на 19-е сутки ИО, что коррелировало с нарастанием асцита и внутрибрюшной гипертензии в результате основной патологии (синдрома Бада-Киари, цирроз печени); а также у 4-го пациента, что совпало текущим гнойным расплавлением забрюшинной клетчатки, рецидивирующими кровотечениями и urgentным абдоминальным оперативным вмешательством. Кроме того, высокие цифры отмечали у 6-го пациента на 2-е сутки ИО — начало разрешения пареза кишечника и появление стула. Давление в брюшной полости у взрослых за время наблюдения не превышало 15 см водн. ст. (за исключением 5-го пациента с синдромом Бада-Киари).

Проведенное исследование предполагало решение двух задач: определение эффектов интестинальной оксигенотерапии у пациентов с энтеропатиями критических состояний, а также анализ диагностической значимости I-FABP и цитруллина, позиционируемых в качестве маркеров, объективно отражающих состояние ЖКТ.

Прежде всего, ни у детей, ни у взрослых не отмечено осложнений, связанных с проведением ИО, напротив, ее использование у всех детей совпало с отчетливой положительной клинической динамикой — быстрым снижением остаточного объема желудка, появлением перистальтики и постепенным расширением объема энтерального питания, который достигал возрастных расчетных показателей к 8–19 суткам от начала ИО. Однако

coincided with the retroperitoneal tissue purulent melting, recurrent GIT bleeding and urgent abdominal surgery. In addition, high values were found in patient 6 on the second day of EO: the time of the beginning of intestinal paresis resolution and the stool recovery. The IAP in adults did not exceed 15 cm of water throughout the observation period (except patient 5 with Bud-Chiari syndrome).

The study intended to discuss two problems: determination of effects of the intestinal oxygenotherapy in patients with enteropathies of critical conditions, and an analysis of the diagnostic significance of I-FABP and citrulline positioned as markers objectively reflecting the GIT state.

First of all, neither the children nor the adults had any complications related to the EO, on the contrary, its use in all children coincided with a distinct positive clinical dynamics: a rapid decrease of the stomach residual volume, the recovery of peristalsis and a gradual increase of the enteral feeding volume that reached age-specific estimate indicators by the 8–19 days from the EO initiation. However, it is difficult to confirm the existence of the cause-effect relationships between these events, or to interpret the results unambiguously. Despite the fact that all children were in the cardiosurgical ICU, the types of CHD (CVD) and the possibility of CHD's radical correction, as well as the condition severity (severe, very severe, critical) varied. One can only assume with certainty that the time of the bowel function restoration is associated with the severity of its initial damage (past or ongoing) because it is often impossible to eliminate the causes related to the underlying pathology.

The citrulline dynamics analysis makes it possible to consider its plasma concentration in children an objective marker of the GIT functional state: in the vast majority of control points, the marker level was less than 20 $\mu\text{mol/L}$, and often < 15 $\mu\text{mol/L}$, which, according to the literature data, indicates a very severe bowel disease: mucosal atrophy and decreased functioning enterocytes mass.

The plasma I-FABP concentration, however, were < 100 pg/mL in a great number of control points, which, based on literature data, did not indicate severe ischemic disorders of the intestinal wall. In addition, the trend toward the I-FABP level drop was noted in all children during 9 days from the EO beginning; it correlates with the enteral nutrition volume increase ($R = -0.458$, $P = 0.130$). A similar correlation with the plasma citrulline was not found ($R = 0.258$, $P = 0.441$).

In adults, the baseline (before EO) plasma citrulline concentration was < 20 $\mu\text{mol/l}$ in the vast majority of control points, but by 5–6 days after the EO beginning in most patients it was > 2.9 $\mu\text{mol/l}$ reaching ≥ 80 $\mu\text{mol/l}$. In patients 5 and 7, however, despite good clinical dynamics (normalization of stool, the volume of enteral nutrition expansion, cessation of the intestinal bleeding and reduction of the severity of intestinal GVHD), an increase of plasma citrulline was

подтверждать наличие причинно-следственных взаимосвязей между этими событиями, либо как-то иначе однозначно интерпретировать полученные результаты затруднительно. Несмотря на то, что все дети находились в ОРИТ кардиохирургического профиля, виды ВПС и возможность их радикальной коррекции, а также тяжесть состояния на момент исследования (тяжелое, очень тяжелое, критическое) различались. Со значительной уверенностью можно лишь полагать, что срок восстановления функции кишечника связан с тяжестью его повреждения: состоявшегося и/или текущего, в силу невозможности зачастую полного устранения причин, присущих основной патологии.

Анализ динамики цитруллина позволяет считать его плазменную концентрацию у детей объективным маркером функционального состояния ЖКТ: в подавляющем большинстве контрольных точек уровень маркера был менее 20 мкмоль/л, а часто — <15 мкмоль/л, что, согласно данным литературы, означает очень тяжелое поражение кишечника — атрофию слизистой и снижении массы функционирующих энтероцитов.

Плазменная концентрация I-FABP, однако, в значительной доле контрольных точек — <100 пг/мл, что, вновь опираясь на данные литературы, не позволяет говорить о тяжелых ишемических нарушениях кишечной стенки. Кроме того, тренд снижения концентрации I-FABP в плазме у всех детей в течение 9 дней от начала ИО коррелирует с расширением объема энтерального питания ($r=-0,458$, $p=0,130$). Аналогичной корреляции с плазменной концентрацией цитруллина не выявили ($r=0,258$, $p=0,441$).

У взрослых исходная (до ИО) плазменная концентрация цитруллина в подавляющем большинстве контрольных точек — <20 мкмоль/л, но к 5–6-м суткам от начала ИО у большинства пациентов уже — >29 мкмоль/л, достигая ≥ 80 мкмоль/л. У 5-го и 7-го пациентов, однако, несмотря на хорошую клиническую динамику (нормализация стула, расширение объема энтерального питания, прекращения кровотечения из кишечника и снижения тяжести РТПХ кишечника) роста плазменной концентрации цитруллина не отметили. При этом у 5-го пациента (тяжелая РТПХ кишечника) концентрация I-FABP в плазме лишь однократно превысила 100 пг/мл.

Наконец, у взрослых не отметили корреляции между плазменными концентрациями I-FABP и цитруллина: у одного и того же пациента могла быть очень низкая концентрация цитруллина и I-FABP — в пределах референсных значений, и напротив, очень высокая концентрация I-FABP (свидетельство выраженных ишемических повреждений кишечника) сопутствовала нормальным показателями плазменного цитруллина.

Полученные нами результаты относительно неоднозначной диагностической ценности плазменных концентраций I-FABP и цитруллина у критических больных согласуются с доступными и

not observed. At that, in patient 5 (severe intestinal GVHD), the plasma I-FABP concentration exceeded 100 pg/ml only once.

Finally, in adults, no correlation between plasma I-FABP and citrulline was observed: in one and the same patient there was a very low citrulline level and the I-FABP level was within the reference values. On the contrary, a very high I-FABP concentration (evidence of expressed ischemic intestinal damage) was accompanied by normal values of plasma citrulline.

Our results regarding the ambiguous diagnostic value of plasma I-FABP and citrulline in critically ill patients are consistent with a limited number of published data [36]. A. Poole et al. (2015), based on a study of 15 healthy subjects and 20 critically ill patients, noted that fasting plasma concentrations of citrulline is neither a marker nor a predictor of glucose absorption by the small intestine in critically ill patients [37]. The low predictive accuracy of fasting citrulline concentration was mentioned by J.H. Peters et al. (2007) [43]. Other authors also did not find a correlation between plasma citrulline and reduced energy absorption capacity of the intestine in patients with the enterocytes damage [44–46]. Thus, the plasma concentration of citrulline is apparently not an accurate marker in critically ill patients due to its complex metabolism depending on the glutamine availability, renal dysfunction and the level of systemic inflammation [12, 47]. Relatively high I-FABP levels in plasma and urine can be observed particularly after extensive vascular surgeries and in diseases with intestinal hypoperfusion, e.g., NEC [9, 48, 49]. The I-FABP concentration in urine significantly increases the positive/negative likelihood of intestinal ischemia due to low plasma elimination half-life time of I-FABP (11 minutes) and its accumulation in urine [50]. But P.H. van der Voort et al (2014) noted that the prognostic value of biochemical tests in critically ill patients with MOF and suspected bowel ischemia was unknown and claimed that such biochemical parameters as creatine kinase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase could hardly help a doctor in making clinical decisions about patients with suspected bowel ischemia; however, they admitted that further study is necessary for I-FABP [51].

Our findings are in agreement with data of F.E. Barr et al (2003) found a correlation between low plasma citrulline levels predicting NO synthesis reduction with an increased risk of postoperative pulmonary hypertension and poor clinical outcomes based on the study of 26 infants with pulmonary hypertension after CVD correction [52]. Our results are also consistent with data by G. Piton et al. (2010) that demonstrate low (≤ 10 $\mu\text{mol/L}$) plasma citrulline concentration in only 24 of 55 critically ill patients (44%) 24 hours after ICU admission [53]. However, P. Crenn et al. (2011) still believe that regular evaluation of plasma citrulline concentration allows monitoring the bowel function excepting, however, patients with severe renal failure [11].

достаточно немногочисленными литературными свидетельствами [36]. В частности, А. Poole с соавт. (2015), на основании изучения 15-и здоровых человек и 20-и больных в критическом состоянии отмечают, что тощачовая плазменная концентрация цитруллина, вероятно, не является ни маркером, ни прогностическим критерием функции поглощения глюкозы тонкой кишкой у таких пациентов [37]. На низкую прогностическую точность тощачового цитруллина указывают и J. H. Peters с соавт. (2007) [43]. Не нашли корреляции между цитруллинемией и сниженной энергетической поглотительной способностью кишечника у пациентов с повреждением энтероцитов и другие авторы [44–46]. Таким образом, плазменная концентрация цитруллина, по-видимому, неточный маркер у пациентов в критическом состоянии вследствие его сложного метаболизма, зависимости от доступности глутамина, почечной дисфункции и уровня системного воспаления [12, 47]. Относительно высоких концентраций I-FABP в плазме и моче отмечается, что они могут наблюдаться, в частности, после обширных сосудистых оперативных вмешательств и при болезнях с гипоперфузией кишечника, например, НЭК [9, 48, 49]. При этом концентрация I-FABP в моче значимо увеличивает положительную/отрицательную вероятность наличия ишемии кишечника в силу низкого времени полувыведения плазменного I-FABP (11 минут) и его накопления в моче [50]. Однако, P. H. van der Voort с соавт. (2014) отмечают, что прогностическое значение биохимических тестов у пациентов в критическом состоянии с ПОН и подозреваемой ишемией кишечника неизвестно и утверждают, что такие биохимические показатели как креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, аланиновая аминотрансфераза едва ли помогут врачу в принятии клинического решения относительно пациентов с подозрением на ишемию кишечника, оговариваясь, однако, что для I-FABP необходимы дополнительные исследования [51].

Близки полученным нами результатам и выводы F. E. Barr с соавт. (2003), которые на основании изучения 26 младенцев с легочной гипертензией после коррекции ВПС нашли корреляцию между низким плазменным уровнем цитруллина, прогнозирующим уменьшение синтеза NO и повышенным риском послеоперационной легочной гипертензии, и плохими клиническими исходами [52]. Сходятся наши результаты и с данными G. Piton с соавт. (2010), выявившими низкую (≤ 10 мкмоль/л) плазменную концентрацию цитруллина лишь у 24 из 55 пациентов (44%) в критическом состоянии через 24 ч после их поступления в ОРИТ [53]. Тем не менее, P. Crenn с соавт. (2011) все же полагают, что регулярная оценка плазменной концентрации цитруллина позволяет контролировать функцию кишечника за исключением, однако, пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [11].

M. Hersch et al. has the same opinion (2005), noting that, under physiological conditions, the plasma levels of citrulline reflects its synthesis by intestinal villi. However, in critically ill patients, there are two causes of the elevated plasma citrulline concentrations. Firstly, a significant extra-intestinal citrulline synthesis from arginine is possible in a systemic inflammation, and secondly, acute renal failure causes a decrease in renal synthesis of arginine from citrulline, and it may lead to falsely high concentration of the latter [54]. In this regard, normal plasma citrulline concentration (≥ 20 $\mu\text{mol/L}$) observed in critical patients cannot exclude reduced GIT citrulline synthesis. Finally, reduced glutamine income with food which is the main citrulline precursor is another factor of decreased intestinal citrulline synthesis [11]. Thus, the accuracy of plasma citrulline concentration is confirmed under a variety of chronic and acute conditions of reduced functioning enterocyte mass, but this marker should be further assessed in ICU patients with acute renal failure (ARF) and systemic inflammation, which are frequent comorbid conditions [11].

Others, however, believe that despite systemic inflammation and ARF in patients with shock, low plasma citrulline concentration is determined by its reduced intestinal synthesis [55, 56]. Other authors did not find the relationship between plasma citrulline concentration and ARF, as well [42, 53, 57, 58]. Moreover, no correlation was found between plasma citrulline in patients with or without severe cardiovascular and liver failure, but a significant relationship between the citrulline concentration and severe acute respiratory distress syndrome was reported [58].

The presented contradictions may reflect the fact of coexistence of functioning enterocytes mass acute reduction and their dysfunction, i.e. evidence of organic and functional disorders [55, 59, 60]. At that, reduced arginine bioavailability due to reduced citrulline synthesis can partly explain the higher mortality rate. In critically ill patients, the early depletion of arginine and citrulline is proportional to the severity of inflammation. In this situation standard enteral feeding for children may not contain a necessary amount of arginine or its precursors (citrulline and glutamine). In this context, the need to enrich the therapeutic nutrition with these amino acids may also depend on the severity of inflammation. The plasma CRP concentration, a traditionally used inflammatory response criterion, may serve a reliable marker of the metabolic changes in systemic inflammation and predict the need for supplementing the diet with arginine and citrulline [41].

It is preferable to use balanced enteral immune enteral mixture for such substitution therapy, e.g., «Nutrikomp Immun» («B.Braun Melsungen AG», Germany), having the greatest energy value (136 kcal/100 ml) among so called «Immune»-type mixtures, the maximum number of glutamine (1,97 g/100 ml), and arginine in an amount of daily requirement (0.24 g/100 ml), the highest concentrations of vitamins A, C, E, and

В этом же ключе высказываются и M. Hersch, с соавт. (2005), отмечая, что в физиологических условиях плазменный уровень цитруллина отражает его синтез ворсинками кишечника. Однако, у пациентов в критическом состоянии существуют две причины, вызывающие повышение концентрации цитруллина в плазме. Во-первых, в условиях системного воспаления возможен значительный внекишечный синтез цитруллина из аргинина, а во-вторых, острая почечная недостаточность обуславливает уменьшение почечного синтеза аргинина из цитруллина и может привести к ложно высокой концентрации последнего [54]. В этой связи нормальная плазменная концентрация цитруллина (≥ 20 мкмоль/л), наблюдаемая у пациентов в критическом состоянии, не может исключить сниженный синтез цитруллина в ЖКТ. Наконец, уменьшение поступления глутамина с пищей — главного предшественника цитруллина — еще один фактор сниженного синтеза цитруллина кишечником [11]. Таким образом, точность плазменной концентрации цитруллина подтверждена в различных условиях хронического и острого сокращения функционирующей массы энтероцитов, однако этот маркер следует дополнительно оценить у пациентов ОРИТ, у которых острая почечная недостаточность (ОПН) и системное воспаление — частые сопутствующие состояния [11].

Другие, однако, считают, что, несмотря на системное воспаление и ОПН у пациентов с шоком именно сниженный кишечный синтез цитруллина определяет его низкую плазменную концентрацию [55, 56]. Не нашли зависимости между плазменной концентрацией цитруллина и ОПН и другие авторы [42, 53, 57, 58]. Как не нашли корреляции между плазменным цитруллином у пациентов с тяжелой сердечно сосудистой и печеночной недостаточностью или без нее, однако обнаружили достоверную связь между концентрацией цитруллина и тяжелым ОРДС [58].

Представленные противоречия, возможно, отражают факт совместного существования острого сокращения массы функционирующих энтероцитов и собственно их дисфункции, то есть свидетельств, соответственно, органических и функциональных нарушений [55, 59, 60]. При этом, сниженная биодоступность аргинина вследствие уменьшения синтеза цитруллина может отчасти объяснять более высокую летальность. У реанимационных пациентов раннее истощение запасов аргинина и цитруллина пропорциональны тяжести воспаления. При этом стандартное энтеральное питание для детей может не содержать необходимого количества аргинина или его предшественников (цитруллина и глутамина), причем потребность в обогащении лечебного питания такими аминокислотами, вероятно, также обусловлена тяжестью воспаления. При этом плазменная концентрация CRP — традиционно используемого

B group, carotenoids, and containing 5 types of dietary fiber (14 g/l) for the normalization of digestion.

Summing up the debate, the G. Piton et al. (2011) concluded that the sharp reduction of functioning enterocytes mass can occur in the following cases: 1) small intestine ischemia (shock conditions, hypoxemia, occlusive mesenteric ischemia), 2) toxicity (chemo-, radiotherapy) with enterocytes damage and 3) immune injury (acute intestinal GVHD and acute rejection of small intestine allograft) [35]. In these cases plasma citrulline concentration must be low and the I-FABP are high reflecting enterocyte necrosis. On the other hand, acute enterocyte dysfunction can result from systemic inflammation or sepsis with probable mitochondrial dysfunction [55, 56]. In this situation plasma citrulline should be low, reflecting a weakened cellular enzyme activity and the concentration of I-FABP is normal due to the preservation of enterocytes. In septic shock, nevertheless, simultaneous sharp reduction of functioning enterocytes mass and their dysfunction are possible [35].

Similar hypothesis was put forward by P. Crenn et al. (2003), suggesting that severe systemic inflammation may have negative effects on the GIT function (e.g., through the splanchnic hypoperfusion) and reduced citrulline synthesis [16].

Another topic of this discussion concerns the ambiguity of «normal» values of the markers cited in the literature. In particular, the reference values of plasma amino acid concentrations in healthy children is available only for venous blood [38], often taken after a meal, with diverse and non-optimal conditions that may explain the large discrepancy of values which not allow to compare them with arterial amino acid concentrations obtained under optimal conditions [61]. In addition, it is important to take into account the population of ICU patients and blood sampling time: in surgical patients, in most cases, the starting point is the surgery; whereas in medical ones it is the time between the disease exacerbation and admission to the ICU. Uncertainty of this period allows significant changes in patients' metabolic status and contributes to the obtained indicators discrepancy [47]. Finally, the plasma levels of citrulline demonstrates the U-shaped curve during the ICU stay [53]: if its value is low at ICU admission, it becomes even lower 1–2 days later and tend to increase in the survivors a week later [12, 47].

It should be also noted that a range of «normal» plasma citrulline levels (20–40 $\mu\text{mol/l}$) in patient displaying stable clinical patterns cannot be adapted for the critically ill patient. If the concentration is very low (≤ 10 $\mu\text{mol/l}$), it probably indicates an altered function of the small intestine; the values between 10 and 20 $\mu\text{mol/l}$ may be in the «gray» area for interpretation [62].

In conclusion, it is worth noting another serious difficulty: the limited availability of automated ion-exchange chromatography and the duration of lab tests for markers [63]. New methods of laboratory diagnostics allowing to determine plasma citrulline

критерия воспалительной реакции — может служить хорошим маркером метаболических изменений при системном воспалении и предсказать потребность в дополнении пищевого рациона аргинином и цитруллином [41].

Для такой заместительной терапии предпочтительнее использовать сбалансированные энтеральные иммунные смеси, например, «Нутрикомп Иммунный» («B. Braun», Германия): выделяющийся наибольшей (136 ккал/100 мл) среди смесей типа «Иммун» энергетической ценностью, максимальным количеством глутамина (1,97 г/100 мл) и аргинином в количестве суточной потребности (0,24 г/100 мл), самыми высокими концентрациями витаминов А, С, Е, группы В, каротиноидов, а также содержанием 5 типов пищевых волокон (14 г/л) для нормализации пищеварения.

Подытоживая эти дебаты, G. Piton с соавт. (2011) заключают, что острое сокращение массы функционирующих энтероцитов может произойти в случаях: 1) ишемии тонкой кишки (шоковых состояниях, гипоксемии, окклюзионной мезентериальной ишемии), 2) интоксикации (химио-, радиотерапия) с повреждением энтероцитов и 3) иммунного повреждения (острая РТПХ кишечника и острое отторжение аллотрансплантата тонкой кишки) [35]. В этих случаях плазменная концентрация цитруллина должна быть низкой, а I-FABP — высокой, отражая некроз энтероцитов. С другой стороны, острая дисфункция энтероцитов может произойти в результате системного воспаления или сепсиса, возможно — митохондриальной дисфункции [55, 56]. Тогда плазменная концентрация цитруллина должна быть низкой, отражая ослабленную клеточную ферментативную деятельность, а концентрация I-FABP — нормальной, в силу сохранности энтероцитов. При септическом шоке, тем не менее, возможно одновременное острое сокращение и массы, функционирующих энтероцитов, и их дисфункция [35].

Аналогичную гипотезу выдвигают и P. Stenn с соавт. (2003), полагая, что тяжелое системное воспаление может иметь отрицательные эффекты на функцию ЖКТ (например, через спланхтическую гипоперфузию) и снижение синтеза цитруллина [16].

Самостоятельный сюжет этого обсуждения касается сомнительности «нормальных» значений маркеров, приводимых в литературных источниках. В частности, референтные значения плазменных концентраций аминокислот у здоровых детей доступны только для венозной крови [38], часто забираемой после приема пищи, при разнородных и неоптимальных условиях, что может объяснять большое расхождение значений и не позволять сравнивать их с артериальными концентрациями аминокислот, полученных при оптимальных условиях [61]. Кроме того, важно принимать во внимание популяцию пациентов ОРИТ и время забора образцов крови: у хирургических больных, в боль-

within 30 minutes [64], should make it possible to obtain results almost immediately.

Conclusion

A latent or misdiagnosed small bowel dysfunction is a common situation in critically ill patients. Due to the anatomical and physiological features of the intestinal wall microcirculation and its vulnerability in critical conditions, the enteric oxygenotherapy might represent a promising therapeutic approach to the enteropathy prevention and correction, especially in patients with anaerobic flora (i.e. *C. difficile*—associated colitis) that requires validating studies. Because of the complex metabolism and special kinetics in critically ill patients, the plasma citrulline level is probably not as accurate as that in stable patients to determine the GIT dysfunction. The diagnostic value of plasma I-FABP needs further confirmation.

шинстве случаев, исходной точкой является оперативное вмешательство; тогда как у терапевтических — время между обострением заболевания и поступлением в ОРИТ. Неопределенность этого периода допускает значительные изменения метаболического статуса пациентов и вносит разнородность в получаемые показатели [47]. Наконец, плазменная концентрация цитруллина во время нахождения в ОРИТ описывает U-образную кривую [53]: если его значения низкие при поступлении в ОРИТ, то они становятся еще ниже 1–2 дня спустя и имеют тенденцию к увеличению через неделю у выживших больных [12, 47].

К перечисленному необходимо добавить, что диапазон «нормальности» плазменной концентрации цитруллина (20–40 мкмоль/л) у «стабильного» пациента не может быть адаптирован для реанимационного больного. Если очень низкая концентрация (≤ 10 мкмоль/л), вероятно, указывает на измененную функцию тонкой кишки, то значения между 10 и 20 мкмоль/л могут находиться в «серой» зоне для интерпретации [62].

В завершение стоит отметить и еще одно серьезное затруднение — ограниченную доступность автоматизированной ионообменной хроматографии и продолжительность исследования маркеров [63]. Новые методы лабораторной диагностики, позволяющие определять плазменный уровень цитруллина в течение 30 минут [64], дадут возможность получать результат практически в режиме реального времени.

Заклучение

Скрытая или ошибочно диагностированная дисфункция тонкой кишки — обычное явление у пациентов в критическом состоянии. Интестинальная оксигенотерапия, с учетом анатомо-физиологических особенностей кровообращения

стенки кишечника и его уязвимости при критических состояниях, может оказаться перспективным терапевтическим методом профилактики и коррекции энтеропатии, особенно у пациентов с анаэробной инфекцией (например, при *Cl.difficile*-ассоциированных колитах), что требует дополнительных исследований в этой области.

Литература

1. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (3): 318-324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01.860.x. PMID: 19243317
2. Oldenburg W.A., Lau L.L., Rodenberg T.J., Edmonds H.J., Burger C.D. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (10): 1054-1062. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1054. PMID: 15159262
3. Kougiass P., Lau D., El Sayed H.F., Zhou W., Huynh T.T., Lin P.H. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46 (3): 467-474. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.045. PMID: 17681712
4. Evennett N.J., Petrov M.S., Mittal A., Windsor J.A. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.* 2009; 33 (7): 1374-1383. DOI: 10.1007/s00268-009-0074-7. PMID: 19424744
5. Angelelli G., Scardapane A., Memeo M., Stabile Ianora A.A., Rotondo A. Acute bowel ischemia: CT findings. *Eur. J. Radiol.* 2004; 50 (1): 37-47. DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.11.013. PMID: 15093234
6. Furukawa A., Kanasaki S., Kono N., Wakamiya M., Tanaka T., Takahashi M., Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (2): 408-416. DOI: 10.2214/AJR.08.1138. PMID: 19155403
7. Kozuch P.L., Brandt L.J. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (3): 201-215. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02269.x. PMID: 15691294
8. Kanda T., Fujii H., Tani T., Murakami H., Suda T., Sakai Y., Ono T., Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology.* 1996; 110 (2): 339-343. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566578. PMID: 8566578
9. Lieberman J.M., Sacchetti J., Marks C., Marks W.H. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery.* 1997; 121 (3): 335-342. DOI: 10.1016/S0039-6060(97)90363-9. PMID: 9068676
10. Gollin G., Marks C., Marks W.H. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery.* 1993; 113 (5): 545-551. PMID: 8488474
11. Crenn P., Hanachi M., Neveux N., Cynober L. La citrullinémie: un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2011; 69 (5): 513-521. DOI: 10.1684/abc.2011.0609. PMID: 22008130
12. Curis E., Nicolis I., Moinard C., Osowska S., Zerrouk N., Bénazeth S., Cynober L. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005; 29 (3): 177-205. DOI: 10.1007/s00726-005-0235-4. PMID: 16082501
13. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (3): 328-339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005. PMID: 18440672
14. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000; 119 (6): 1496-1505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227. PMID: 11113071
15. Ruiz P., Tryphonopoulos P., Island E., Selvaggi G., Nishida S., Moon J., Berlanga A., Defranc T., Levi D., Tekin A., Tzakis A.G. Citrulline evaluation in bowel transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (1): 54-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.029. PMID: 20172280
16. Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., Cynober L., Matuchansky C., Messing B. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003; 124 (5): 1209-1210. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00170-7. PMID: 12730862
17. Papadia C., Sherwood R.A., Kalantzis C., Wallis K., Volta U., Fiorini E., Forbes A. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (7): 1474-1482. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01239.x. PMID: 17459021
18. Herbers A.H., Blijlevens N.M., Donnelly J.P., de Witte T.J. Bacteraemia coincides with low citrulline concentrations after high-dose melphalan in autologous HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (5): 345-349. DOI: 10.1038/bmt.2008.170. PMID: 18587437
19. Pan L., Wang X., Li W., Li N., Li J. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study. *Pancreas.* 2010; 39 (5): 633-638. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c79654. PMID: 20575163
20. Диллон Я.Г. Простой способ кислородной терапии. *Советская медицина.* 1940; 21: 35-39.
21. Чарный А.М. Патопизиология гипоксических состояний. М.: Медгиз; 1961: 343.

Из-за сложного метаболизма и особой кинетики у реанимационных пациентов плазменная концентрация цитрулина для определения дисфункции ЖКТ, вероятно, не столь точна как у «стабильных» больных. Диагностическая значимость плазменной концентрации I-FABP нуждается в дополнительном подтверждении.

References

1. Reintam A., Parm P., Kitus R., Kern H., Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53 (3): 318-324. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01.860.x. PMID: 19243317
2. Oldenburg W.A., Lau L.L., Rodenberg T.J., Edmonds H.J., Burger C.D. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (10): 1054-1062. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1054. PMID: 15159262
3. Kougiass P., Lau D., El Sayed H.F., Zhou W., Huynh T.T., Lin P.H. Determinants of mortality and treatment outcome following surgical interventions for acute mesenteric ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2007; 46 (3): 467-474. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.04.045. PMID: 17681712
4. Evennett N.J., Petrov M.S., Mittal A., Windsor J.A. Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.* 2009; 33 (7): 1374-1383. DOI: 10.1007/s00268-009-0074-7. PMID: 19424744
5. Angelelli G., Scardapane A., Memeo M., Stabile Ianora A.A., Rotondo A. Acute bowel ischemia: CT findings. *Eur. J. Radiol.* 2004; 50 (1): 37-47. DOI: 10.1016/j.ejrad.2003.11.013. PMID: 15093234
6. Furukawa A., Kanasaki S., Kono N., Wakamiya M., Tanaka T., Takahashi M., Murata K. CT diagnosis of acute mesenteric ischemia from various causes. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2009; 192 (2): 408-416. DOI: 10.2214/AJR.08.1138. PMID: 19155403
7. Kozuch P.L., Brandt L.J. Review article: diagnosis and management of mesenteric ischaemia with an emphasis on pharmacotherapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21 (3): 201-215. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02269.x. PMID: 15691294
8. Kanda T., Fujii H., Tani T., Murakami H., Suda T., Sakai Y., Ono T., Hatakeyama K. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology.* 1996; 110 (2): 339-343. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566578. PMID: 8566578
9. Lieberman J.M., Sacchetti J., Marks C., Marks W.H. Human intestinal fatty acid binding protein: report of an assay with studies in normal volunteers and intestinal ischemia. *Surgery.* 1997; 121 (3): 335-342. DOI: 10.1016/S0039-6060(97)90363-9. PMID: 9068676
10. Gollin G., Marks C., Marks W.H. Intestinal fatty acid binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. *Surgery.* 1993; 113 (5): 545-551. PMID: 8488474
11. Crenn P., Hanachi M., Neveux N., Cynober L. La citrullinémie: un biomarqueur de la fonctionnalité intestinale. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2011; 69 (5): 513-521. DOI: 10.1684/abc.2011.0609. PMID: 22008130
12. Curis E., Nicolis I., Moinard C., Osowska S., Zerrouk N., Bénazeth S., Cynober L. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005; 29 (3): 177-205. DOI: 10.1007/s00726-005-0235-4. PMID: 16082501
13. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr.* 2008; 27 (3): 328-339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005. PMID: 18440672
14. Crenn P., Coudray-Lucas C., Thuillier F., Cynober L., Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000; 119 (6): 1496-1505. DOI: 10.1053/gast.2000.20227. PMID: 11113071
15. Ruiz P., Tryphonopoulos P., Island E., Selvaggi G., Nishida S., Moon J., Berlanga A., Defranc T., Levi D., Tekin A., Tzakis A.G. Citrulline evaluation in bowel transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (1): 54-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.029. PMID: 20172280
16. Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., Cynober L., Matuchansky C., Messing B. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology.* 2003; 124 (5): 1209-1210. DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00170-7. PMID: 12730862
17. Papadia C., Sherwood R.A., Kalantzis C., Wallis K., Volta U., Fiorini E., Forbes A. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (7): 1474-1482. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01239.x. PMID: 17459021
18. Herbers A.H., Blijlevens N.M., Donnelly J.P., de Witte T.J. Bacteraemia coincides with low citrulline concentrations after high-dose melphalan in autologous HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42 (5): 345-349. DOI: 10.1038/bmt.2008.170. PMID: 18587437
19. Pan L., Wang X., Li W., Li N., Li J. The intestinal fatty acid binding protein diagnosing gut dysfunction in acute pancreatitis: a pilot study. *Pancreas.* 2010; 39 (5): 633-638. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181c79654. PMID: 20575163
20. Dillon Ya.G. A simple way of oxygen therapy. *Sovetskaya Meditsina.* 1940; 21: 35-39. [In Russ.]
21. Charnyi A.M. Pathophysiology of hypoxic conditions. Moscow: Medgiz; 1961: 343. [In Russ.]

22. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: experimental investigations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1253-1259. DOI: 10.1093/bja/47.12.1253. PMID: 1218163
23. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: clinical observations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1261-1264. DOI: 10.1093/bja/47.12.1261. PMID: 1218164
24. Gelman S., Paz M., Levy E. Influence of enteral oxygen administration on the slow electrical activity of the intestine and stomach. *Arch. Surg.* 1976; 111 (5): 566-574. DOI: 10.1001/archsurg.1976.01360230066014. PMID: 1267607
25. Gross B.D., Sacristán E., Peura R.A., Shahnarian A., Devereaux D., Wang H.L., Fiddian-Green R. Supplemental systemic oxygen support using an intestinal intraluminal membrane oxygenator. *Artif. Organs.* 2000; 24 (11): 864-869. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06563.x. PMID: 11119073
26. Беликов В.Л., Завойских Е.В., Мазурок В.А., Пчельников А.А., Сатурнов А.В., Сливин О.А., Сулима Д.Л., Ханталина Г.М. Энтеральная оксигенация в комплексной терапии анаэробного септического шока у родильницы. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; 59 (5): 74-77. PMID: 25844478
27. Беликов В.Л., Мазурок В.А., Сливин О.А., Завойских Е.В. Анатомо-физиологическое обоснование энтеральной оксигенотерапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 60 (6): 16-21. PMID: 27025127
28. Беликов В.Л., Мазурок В.А., Сливин О.А., Макаренко А.М. Интестинальная инсuffляция кислорода для повышения системной оксигенации. *Вестн. интенс. терапии.* 2013; прил. 5: 8-9.
29. Мазурок В.А., Беликов В.Л., Сливин О.А., Лобач С.М. Внегочечная оксигенация: современный взгляд на старые идеи. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова.* 2013; 5 (3): 119-127.
30. Мазурок В.А., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. Желудочно-кишечный тракт при критических состояниях — первый страдает, последний, кому уделяют внимание. *Вестн. интенс. терапии.* 2016; 2: 28-36.
31. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. Запорожье; 2004: 300.
32. Мазурок В.А., Антонова И.В., Головкин А.С., Баутин А.Е., Горелов И.И., Беликов В.Л., Сливин О.А. Энтеропатии критических состояний: клинико-морфологические образы, возможности коррекции. *Трансляционная медицина.* 2016; 3 (5): 42-52.
33. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North Am.* 1996; 76 (4): 833-842. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70483-7. PMID: 8782476
34. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009: 36.
35. Piton G., Manzoni C., Cypriani B., Carbone F., Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 2011; 37 (6): 911-917. DOI: 10.1007/s00134-011-2172-x. PMID: 21400011
36. Papadia C., Fonaroli F., Lanzarotto F., Salemm M., Sabatino A. Di, Villanacci V., Corazza G.R., Forbes A. PTU-187 is plasma citrulline concentration a reliable marker for diagnosis and clinical management of coeliac disease? *Gut.* 2013; 62 (Suppl 1): A125. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304907.277
37. Poole A., Deane A., Summers M., Fletcher J., Chapman M. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill. *Crit. Care.* 2015; 19: 16. DOI: 10.1186/s13054-014-0725-4. PMID: 25599966
38. Lepage N., McDonald N., Dallaire L., Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin. Chem.* 1997; 43 (12): 2397-2402. PMID: 9439460
39. Thuijls G., van Wijck K., Grootjans J., Derikx J.P., van Bijnen A.A., Heine-man E., Dejong C.H., Buurman W.A., Poeze M. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 303-308. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207a767. PMID: 21245670
40. Rahman S.H., Ammori B.J., Holmfeld J., Larvin M., McMahon M.J. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 26-35. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2. PMID: 12559182
41. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., Luiking Y.C., Engel M., Deutz N.E. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1438-1444. PMID: 17991657
42. Grimaldi D., Guivarch E., Neveux N., Fichet J., Pène F., Marx J.S., Chiche J.D., Cynober L., Mira J.P., Cariou A. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation.* 2013; 84 (1): 60-65. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.010. PMID: 22743354
43. Peters J.H., Wiersma N.J., Teerlink T., van Leeuwen P.A., Mulder C.J., van Bodegraven A.A. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2814-2819. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01513.x. PMID: 17764491
44. Tizianello A., De Ferrari G., Garibotto G., Gurreri G., Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal
22. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: experimental investigations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1253-1259. DOI: 10.1093/bja/47.12.1253. PMID: 1218163
23. Gelman S.I. The effect of enteral oxygen administration on the hepatic circulation during halothane anaesthesia: clinical observations. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47 (12): 1261-1264. DOI: 10.1093/bja/47.12.1261. PMID: 1218164
24. Gelman S., Paz M., Levy E. Influence of enteral oxygen administration on the slow electrical activity of the intestine and stomach. *Arch. Surg.* 1976; 111 (5): 566-574. DOI: 10.1001/archsurg.1976.01360230066014. PMID: 1267607
25. Gross B.D., Sacristán E., Peura R.A., Shahnarian A., Devereaux D., Wang H.L., Fiddian-Green R. Supplemental systemic oxygen support using an intestinal intraluminal membrane oxygenator. *Artif. Organs.* 2000; 24 (11): 864-869. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2000.06563.x. PMID: 11119073
26. Belikov V.L., Zavoiskikh E.V., Mazurok V.A., Pchelnikov A.A., Saturnov A.V., Slivin O.A., Sulima D.L., Khantalina G.M. Enteral oxygenation in complex treatment of anaerobic septic shock in postpartum woman (case report). *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2014; 59 (5): 74-77. PMID: 25844478. [In Russ.]
27. Belikov V.L., Mazurok V.A., Slivin O.A., Zavoiskikh E.V. Anatomical and physiological justification of enteral oxygenotherapy. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2015; 60 (6): 16-21. PMID: 27025127. [In Russ.]
28. Belikov V.L., Mazurok V.A., Slivin O.A., Makarenko A.M. Intestinal insufflation of oxygen to increase systemic oxygenation. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2013; Suppl 5: 8-9. [In Russ.]
29. Mazurok V.A., Belikov V.L., Slivin O.A., Lobach S.M. Extra-pulmonary oxygenation: modern view on the old ideas. *Vestnik SZGMU Imeni I.I. Mechnikova.* 2013; 5 (3): 119-127. [In Russ.]
30. Mazurok V.A., Golovkin A.S., Bautin A.E., Gorelov I.I., Belikov V.L., Slivin O.A. Gastrointestinal tract in critical illness: the first who suffers, and the last who receives the attention. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2016; 2: 28-36. [In Russ.]
31. Shifrin G.A., Gorenstein M.L. Recovery of biostability in sepsis. *Zaporozhye*; 2004: 300. [In Russ.]
32. Mazurok V.A., Antonova I.V., Golovkin A.S., Bautin A.E., Gorelov I.I., Belikov V.L., Slivin O.A. Gut insufficiency in critical illness: clinico-morphological forms, ways of correction. *Translyatsionnaya Meditsina.* 2016; 3 (5): 42-52. [In Russ.]
33. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg. Clin. North Am.* 1996; 76 (4): 833-842. DOI: 10.1016/S0039-6109(05)70483-7. PMID: 8782476
34. Norms of physiological needs in energy and nutrients for different population groups in the Russian Federation. Guidelines. Federal Center for Hygiene and Epidemiology (Rosпотребнадзор); 2009: 36. [In Russ.]
35. Piton G., Manzoni C., Cypriani B., Carbone F., Capellier G. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 2011; 37 (6): 911-917. DOI: 10.1007/s00134-011-2172-x. PMID: 21400011
36. Papadia C., Fonaroli F., Lanzarotto F., Salemm M., Sabatino A. Di, Villanacci V., Corazza G.R., Forbes A. PTU-187 is plasma citrulline concentration a reliable marker for diagnosis and clinical management of coeliac disease? *Gut.* 2013; 62 (Suppl 1): A125. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304907.277
37. Poole A., Deane A., Summers M., Fletcher J., Chapman M. The relationship between fasting plasma citrulline concentration and small intestinal function in the critically ill. *Crit. Care.* 2015; 19: 16. DOI: 10.1186/s13054-014-0725-4. PMID: 25599966
38. Lepage N., McDonald N., Dallaire L., Lambert M. Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clin. Chem.* 1997; 43 (12): 2397-2402. PMID: 9439460
39. Thuijls G., van Wijck K., Grootjans J., Derikx J.P., van Bijnen A.A., Heine-man E., Dejong C.H., Buurman W.A., Poeze M. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. *Ann. Surg.* 2011; 253 (2): 303-308. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318207a767. PMID: 21245670
40. Rahman S.H., Ammori B.J., Holmfeld J., Larvin M., McMahon M.J. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2003; 7 (1): 26-35. DOI: 10.1016/S1091-255X(02)00090-2. PMID: 12559182
41. van Waardenburg D.A., de Betue C.T., Luiking Y.C., Engel M., Deutz N.E. Plasma arginine and citrulline concentrations in critically ill children: strong relation with inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86 (5): 1438-1444. PMID: 17991657
42. Grimaldi D., Guivarch E., Neveux N., Fichet J., Pène F., Marx J.S., Chiche J.D., Cynober L., Mira J.P., Cariou A. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation.* 2013; 84 (1): 60-65. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.06.010. PMID: 22743354
43. Peters J.H., Wiersma N.J., Teerlink T., van Leeuwen P.A., Mulder C.J., van Bodegraven A.A. Poor diagnostic accuracy of a single fasting plasma citrulline concentration to assess intestinal energy absorption capacity. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (12): 2814-2819. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01513.x. PMID: 17764491
44. Tizianello A., De Ferrari G., Garibotto G., Gurreri G., Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal

44. Tizianello A., De Ferrari G., Garibotto G., Gurreri G., Robaudo C. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 1980; 65 (5): 1162-1173. DOI: 10.1172/JCI109771. PMID: 7364943
45. Fragkos K.C., Forbes A. PP228-Sun is citrulline a marker of small intestinal absorption? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. Suppl.* 2011; 6 (1): 110. DOI: 10.1016/S1744-1161(11)70281-2
46. Santarpia L., Catanzano F., Ruoppolo M., Alfonsi L., Vitale D.F., Pecce R., Pasanisi F., Contaldo F., Salvatore F. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 53 (2): 137-142. DOI: 10.1159/000170888. PMID: 18997462
47. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013; 17 (2): 122. DOI: 10.1186/cc12534. PMID: 23509945
48. Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C., Heijmans J.H., Koepfel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 117-125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5. PMID: 18580215
49. Derikx J.P., Evennett N.J., Degrauwe P.L., Mulder T.L., van Bijnen A.A., van Heurn L.W., Buurman W.A., Heineman E. Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotising enterocolitis. *Gut.* 2007; 56 (10): 1473-1475. DOI: 10.1136/gut.2007.128934. PMID: 17872576
50. van de Poll M.C., Derikx J.P., Buurman W.A., Peters W.H., Roelofs H.M., Wigmore S.J., Dejong C.H. Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. *World J. Surg.* 2007; 31 (10): 2033-2038. DOI: 10.1007/s00268-007-9182-4. PMID: 17668263
51. van der Voort P.H., Westra B., Wester J.P., Bosman R.J., van Stijn I., Haagen I.A., Loupatty F.J., Rijkenberg S. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 111. DOI: 10.1186/1471-2253-14-111. PMID: 25844063
52. Barr F.E., Beverley H., VanHook K., Cermak E., Christian K., Drinkwater D., Dyer K., Raggio N.T., Moore J.H., Christman B., Summar M. Effect of cardiopulmonary bypass on urea cycle intermediates and nitric oxide levels after congenital heart surgery. *J. Pediatr.* 2003; 142 (1): 26-30. DOI: 10.1067/mpd.2003.mpd0311. PMID: 12520250
53. Piton G., Manzoni C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C., Carbonnel F., Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (4): 702-706. DOI: 10.1007/s00134-010-1751-6. PMID: 20084502
54. Hersch M., Scott J.A., Izbicki G., McCormack D., Cepinkas G., Ostermann M., Sibbald W.J. Differential inducible nitric oxide synthase activity in circulating neutrophils vs. mononuclears of septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (8): 1132-1135. DOI: 10.1007/s00134-005-2680-7. PMID: 15959762
55. Kao C.C., Bandi V., Guntupalli K.K., Wu M., Castillo L., Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009; 117 (1): 23-30. DOI: 10.1042/CS20080444. PMID: 19105791
56. Luiking Y.C., Poeze M., Ramsay G., Deutz N.E. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1): 142-152. DOI: 10.3945/ajcn.2007.25765. PMID: 19056593
57. Noordally S.O., Sohawon S., Semlali H., Michely D., Devriendt J., Gottignies P. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27 (4): 527-532. DOI: 10.1177/0884533612449360. PMID: 22706681
58. Ware L.B., Magarik J.A., Wickersham N., Cunningham G., Rice T.W., Christman B.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., Summar M.L. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R10. DOI: 10.1186/cc11934. PMID: 23327349
59. Freund H., Atamian S., Holroyde J., Fischer J.E. Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann. Surg.* 1979; 190 (5): 571-576. DOI: 10.1097/00000658-197911000-00003. PMID: 389183
60. Luiking Y.C., Deutz N.E. Exogenous arginine in sepsis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S557-S563. DOI: 10.1097/01.CCM.0000279191.44730.A2. PMID: 17713409
61. Van Eijk H.M., Dejong C.H., Deutz N.E., Soeters P.B. Influence of storage conditions on normal plasma amino-acid concentrations. *Clin. Nutr.* 1994; 13 (6): 374-380. DOI: 10.1016/0261-5614(94)90028-0. PMID: 16843417
62. Coste J., Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 (2): 304-313. DOI: 10.1093/ije/dyg054. PMID: 12714554
63. Le Boucher J., Charret C., Coudray-Lucas C., Giboudeau J., Cynober L. Amino acid determination in biological fluids by automated ion-exchange chromatography: performance of Hitachi L-8500A. *Clin. Chem.* 1997; 43 (8 Pt 1): 1421-1428. PMID: 9267323
64. Demacker P.N., Beijers A.M., van Daal H., Donnelly J.P., Blijlevens N.M., van den Ouweland J.M. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009; 877 (4): 387-392. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.041. PMID: 19144577
- function and in patients with chronic renal insufficiency. *J. Clin. Invest.* 1980; 65 (5): 1162-1173. DOI: 10.1172/JCI109771. PMID: 7364943
45. Fragkos K.C., Forbes A. PP228-Sun is citrulline a marker of small intestinal absorption? A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. Suppl.* 2011; 6 (1): 110. DOI: 10.1016/S1744-1161(11)70281-2
46. Santarpia L., Catanzano F., Ruoppolo M., Alfonsi L., Vitale D.F., Pecce R., Pasanisi F., Contaldo F., Salvatore F. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann. Nutr. Metab.* 2008; 53 (2): 137-142. DOI: 10.1159/000170888. PMID: 18997462
47. Cynober L. Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmacconutrient in critically ill patients? *Crit. Care.* 2013; 17 (2): 122. DOI: 10.1186/cc12534. PMID: 23509945
48. Hanssen S.J., Derikx J.P., Vermeulen Windsant I.C., Heijmans J.H., Koepfel T.A., Schurink G.W., Buurman W.A., Jacobs M.J. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery. *Ann. Surg.* 2008; 248 (1): 117-125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5. PMID: 18580215
49. Derikx J.P., Evennett N.J., Degrauwe P.L., Mulder T.L., van Bijnen A.A., van Heurn L.W., Buurman W.A., Heineman E. Urine based detection of intestinal mucosal cell damage in neonates with suspected necrotising enterocolitis. *Gut.* 2007; 56 (10): 1473-1475. DOI: 10.1136/gut.2007.128934. PMID: 17872576
50. van de Poll M.C., Derikx J.P., Buurman W.A., Peters W.H., Roelofs H.M., Wigmore S.J., Dejong C.H. Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. *World J. Surg.* 2007; 31 (10): 2033-2038. DOI: 10.1007/s00268-007-9182-4. PMID: 17668263
51. van der Voort P.H., Westra B., Wester J.P., Bosman R.J., van Stijn I., Haagen I.A., Loupatty F.J., Rijkenberg S. Can serum L-lactate, D-lactate, creatine kinase and I-FABP be used as diagnostic markers in critically ill patients suspected for bowel ischemia. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 111. DOI: 10.1186/1471-2253-14-111. PMID: 25844063
52. Barr F.E., Beverley H., VanHook K., Cermak E., Christian K., Drinkwater D., Dyer K., Raggio N.T., Moore J.H., Christman B., Summar M. Effect of cardiopulmonary bypass on urea cycle intermediates and nitric oxide levels after congenital heart surgery. *J. Pediatr.* 2003; 142 (1): 26-30. DOI: 10.1067/mpd.2003.mpd0311. PMID: 12520250
53. Piton G., Manzoni C., Monnet E., Cypriani B., Barbot O., Navellou J.C., Carbonnel F., Capellier G. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (4): 702-706. DOI: 10.1007/s00134-010-1751-6. PMID: 20084502
54. Hersch M., Scott J.A., Izbicki G., McCormack D., Cepinkas G., Ostermann M., Sibbald W.J. Differential inducible nitric oxide synthase activity in circulating neutrophils vs. mononuclears of septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31 (8): 1132-1135. DOI: 10.1007/s00134-005-2680-7. PMID: 15959762
55. Kao C.C., Bandi V., Guntupalli K.K., Wu M., Castillo L., Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis. *Clin. Sci. (Lond.)* 2009; 117 (1): 23-30. DOI: 10.1042/CS20080444. PMID: 19105791
56. Luiking Y.C., Poeze M., Ramsay G., Deutz N.E. Reduced citrulline production in sepsis is related to diminished de novo arginine and nitric oxide production. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (1): 142-152. DOI: 10.3945/ajcn.2007.25765. PMID: 19056593
57. Noordally S.O., Sohawon S., Semlali H., Michely D., Devriendt J., Gottignies P. Is there a correlation between circulating levels of citrulline and intestinal dysfunction in the critically ill? *Nutr. Clin. Pract.* 2012; 27 (4): 527-532. DOI: 10.1177/0884533612449360. PMID: 22706681
58. Ware L.B., Magarik J.A., Wickersham N., Cunningham G., Rice T.W., Christman B.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., Summar M.L. Low plasma citrulline levels are associated with acute respiratory distress syndrome in patients with severe sepsis. *Crit. Care.* 2013; 17 (1): R10. DOI: 10.1186/cc11934. PMID: 23327349
59. Freund H., Atamian S., Holroyde J., Fischer J.E. Plasma amino acids as predictors of the severity and outcome of sepsis. *Ann. Surg.* 1979; 190 (5): 571-576. DOI: 10.1097/00000658-197911000-00003. PMID: 389183
60. Luiking Y.C., Deutz N.E. Exogenous arginine in sepsis. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9 Suppl): S557-S563. DOI: 10.1097/01.CCM.0000279191.44730.A2. PMID: 17713409
61. Van Eijk H.M., Dejong C.H., Deutz N.E., Soeters P.B. Influence of storage conditions on normal plasma amino-acid concentrations. *Clin. Nutr.* 1994; 13 (6): 374-380. DOI: 10.1016/0261-5614(94)90028-0. PMID: 16843417
62. Coste J., Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int. J. Epidemiol.* 2003; 32 (2): 304-313. DOI: 10.1093/ije/dyg054. PMID: 12714554
63. Le Boucher J., Charret C., Coudray-Lucas C., Giboudeau J., Cynober L. Amino acid determination in biological fluids by automated ion-exchange chromatography: performance of Hitachi L-8500A. *Clin. Chem.* 1997; 43 (8 Pt 1): 1421-1428. PMID: 9267323
64. Demacker P.N., Beijers A.M., van Daal H., Donnelly J.P., Blijlevens N.M., van den Ouweland J.M. Plasma citrulline measurement using UPLC tandem mass-spectrometry to determine small intestinal enterocyte pathology. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2009; 877 (4): 387-392. DOI: 10.1016/j.jchromb.2008.12.041. PMID: 19144577

Received 18.08.17

Поступила 18.08.17