

УДК: 616-06

# Низкие уровни глутамина, глутаминовой кислоты и цитруллина в плазме крови как факторы риска 28-дневной выживаемости у больных в критическом состоянии

Алексеева Е.В.<sup>1</sup>, Попова Т.С.<sup>2</sup>, Сальников П.С.<sup>1</sup><sup>1</sup> — ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ<sup>2</sup> — НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

В статье рассматриваются вопросы необходимости и целесообразности коррекции низкого содержания аминокислот (АК) глутамат-глутаминового цикла — глутамина, глутаминовой кислоты (ГК) и цитруллина (Цит) у больных в критическом состоянии (КС). Обсуждаемая проблема представлена авторами с позиции влияния сниженного уровня исследуемых АК в плазме крови на функцию 28-дневной выживаемости, взаимосвязи интегральных показателей тяжести состояния больных в отделении реаниматологии — APACHE II, SOFA, величины прокальцитонина и лактата в плазме крови. На основании результатов проведенного клинического исследования с использованием методов классического статистического анализа и метатехнологий интеллектуального анализа данных показано, что у больных в КС пониженное содержание глутамина и ГК в крови относительно референсных значений и Цит менее 10 мкмоль/л ассоциированы с более высокой 28-дневной летальностью в отделении реаниматологии и являются независимыми прогностическими факторами её риска. Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности коррекции низких уровней глутамина, ГК и Цит в крови у больных в КС и дальнейшего поиска наиболее адекватных путей её проведения.

**Ключевые слова:** глутамин, глутаминовая кислота, цитруллин, больные в критическом состоянии

**Для корреспонденции:** Алексеева Елена Владимировна, aev\_69@mail.ru

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Получена 03.03.2016.

## Study of low glutamine, glutamic acid and citrulline blood plasma levels as risk factors in 28-days survival rate in critically ill patients

Alekseeva E.V.<sup>1</sup>, Popova T.S.<sup>2</sup>, Sal'nikov P.S.<sup>1</sup><sup>1</sup> — FSBI «Central Clinical Hospital with Polyclinic» of the Presidential Administration of the Russian Federation<sup>2</sup> — N.V. Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medicine, aev\_69@mail.ru

The necessity and reasonability of correction of low glutamate-glutamine (Gln) cycle amino acid (AA), glutamic acid (Glu) and citrulline (Cit) levels in critically ill (CI) patients are reviewed in this article. Authors have presented the discussed problem in a view of investigating the effects of low blood plasma amino acid levels on 28-days survival rate, their correlation and dependence on integral parameters of patients' condition severity evaluating in emergency department — APACHE II, SOFA, procalcitonine and lactate blood plasma levels. On a base of clinical study and statistical analysis performed with classical methods and meta-data mining, it has been showed that decreased blood Gln, Glu levels, in comparison to reference values, and Cit levels less than 10 μmol/L are associated with higher 28-days mortality in more than 80% of critically ill patients in emergency department and the levels are its independent predictive factors. These findings are newly presented and argue for correction of low blood Gln, Glu, and Cit levels in CI patients and for the further search of the most adequate ways of its performing.

**Keywords:** glutamine, glutamic acid, citrulline, critically ill patients.

**For correspondence:** Alekseeva Elena Vladimirovna, aev\_69@mail.ru

Received 03.03.2016.

### Введение

Известно, что относительное постоянство содержания аминокислот (АК) в крови и в тканях является одним из интегральных показателей нормального функционирования регуляторных систем организма [1]. В настоящее время наиболее доступными средствами оценки гомеостаза АК в организме человека признаны определения их концентрации в цереброспинальной жидкости и плазме крови [2].

Вопросы необходимости и целесообразности медикаментозной коррекции снижения содержания аминокислот глутамат-глутаминового цикла — глутамина, глутаминовой кислоты (ГК), цитруллина (Цит) в организме больных в критическом состоянии (КС) по-прежнему широко дискутируются.

В ответе на них существуют противоположные концепции исследователей. Это хорошо видно на примере глутамина как наиболее изученной из обсуждаемых ами-

нокислот. Широко распространенным является мнение о необходимости коррекции его сниженного содержания у больных в КС путем введения препаратов, содержащих эту аминокислоту. Оно базируется на данных:

1) о недостаточной эндогенной продукции глутамин у больных в КС [3];

2) о характерном снижении плазменной и внутриклеточной концентрации глутамин при формировании у больных синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, полиорганной недостаточности [4–6];

3) об увеличении госпитальной и 6-месячной летальности у пациентов с исходно более низким содержанием глутамин в плазме при поступлении в ОР [7, 8];

4) на уменьшении госпитальной смертности при применении у больных в ОР препаратов, содержащих глутамин [9, 10].

Противоположная точка зрения основана:

1) на результатах исследований, свидетельствующих о тенденции к увеличению 28-дневной смертности в ОР, меньшей госпитальной и 6-месячной выживаемости у наиболее тяжелых больных при введении им препаратов глутамин в высоких дозах [11];

2) на предположении, о возможном адаптивном характере снижения глутамин в плазме у больных в КС [9, 12].

Учитывая вышеописанные факты, дальнейшее проведение исследований с использованием препаратов, содержащих глутамин, у больных в КС D. Maratea et al. (2014), считают не целесообразным [13].

Вместе с тем, видно, что обсуждаемая проблема — необходимости и целесообразности медикаментозной коррекции сниженного содержания у больных в критическом состоянии аминокислот глутамат-глутаминового цикла состоит из двух различных аспектов.

Первый — это влияние снижения содержания вышеупомянутых АК относительно нормы или определенно установленной величины у больных в КС на функцию их выживаемости и тяжесть состояния. Второй — целесообразность применения того или иного метода для коррекции снижения содержания данных АК в организме больных в КС. Второй аспект подразумевает обсуждение влияния на результаты лечения многочисленных фармакокинетических факторов (используемых для этой цели препаратов, путей, доз, продолжительности их введения). Так, по данным D.K. Heyland et al. (2014), введение высоких доз глутамин (внутривенно и энтерально) не должно применяться при лечении больных в КС с полиорганной недостаточностью. Внутривенное введение глутамин в более низких дозах следует рекомендовать к использованию у пациентов ОР, поскольку согласно данным метаанализа оно способствует снижению у них инфекционных осложнений, продолжительности лечения и смертности [11]. По утверждению Scrimgeour A.G. (2014), внутривенное введение глутамин в дозе 0,3–0,5 г/кг/сутки способствует улучшению результатов лечения пациентов, находящихся на полном парентеральном питании и/или пациентов с исходно низкой концентрацией глутамин в плазме (<420 ммоль/л) [3].

В настоящей работе мы рассмотрим только первый аспект обсуждаемой проблемы — влияние снижения содержания глутамин, ГК и Цит у больных в КС на функцию их выживаемости и показатели тяжести состояния, и никак не затронем второй.

*Обсуждаемые АК в организме человека выполняют следующие функции:*

Глутамин участвует в синтезе белка и других аминокислот (и одного из основных возбуждающих нейротрансмиттеров — ГК), пуринов, пиримидинов, антиоксиданта глутатиона, в межорганном транспорте азота, в качестве энергетического и пластического источника быстро пролиферирующих клеток. Имеются многочисленные подтверждения защитной функции глутамин (в том числе снижения повреждающего действия ишемии-реперфузии) на органы желудочно-кишечного тракта, сердце, печень, легкие, продемонстрированные на различных моделях в условиях воспаления, инфекции, гипоксии [14]. Увеличение потребления глутамин и/или ГК является одним из механизмов адаптации ткани к гипоксии [15]. В условиях дефицита кислорода основная фракция ацетил-коэнзима А производится не посредством гликолиза, а через путь карбоксилирования, из глутамин [16]. Наличие в крови эндотоксинов нередко сопровождается значительным снижением содержания глутамин в плазме, печени и скелетных мышцах [17].

Глутаминовая кислота — известна, как наиболее распространенная многофункциональная АК, она является основным субстратом углеводного и азотистого обмена, участвует в синтезе других АК (в том числе глутамин и цитруллин) [18, 19], ацетилхолина, АТФ, лактата, функционировании антиоксидантной системы глутатиона, выполняет функции одного из основных нейромедиаторов в ЦНС, автономной нервной системе и ненейронных структурах [20, 21]. Умеренная и высокая степень выраженности метаболической стрессовой реакции, может сопровождаться уменьшением содержания ГК в плазме крови [22, 23]. Наиболее вероятными механизмами этого процесса, по заключению авторов служит угнетение её синтеза в печени и/или увеличение потребления в тканях. У пациентов с политравмой, сепсисом [24, 25], септическим шоком [22] было выявлено снижение ГК в плазме по сравнению с показателями нормы.

В связи с уникальным метаболизмом цитруллина (он практически не содержится в продуктах питания, основным эндогенным его источником является тонкая кишка), концентрацию этой АК в плазме крови используют в качестве биомаркера функционирующей массы энтероцитов [26]. Выраженные нарушения функциональной активности проксимального отдела тонкой кишки, являясь одним из ведущих патогенетических факторов развития острой желудочно-кишечной недостаточности у больных в КС [27, 28], служат предиктором неблагоприятного исхода 28-дневной выживаемости пациентов в ОР [29]. В исследованиях E. Curis et al (2007) и G. Piton et al. (2010) показано, что у больных в КС (у пациентов с сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом) нередко присутствует снижение Цит в плазме крови, по сравнению с нормой [30, 31].

*Целью настоящего исследования* являлся анализ взаимосвязи и зависимости между сниженным уровнем содержания глутамин и ГК в плазме крови относительно нормы и содержанием цитруллина в плазме менее 10 мкмоль/л у больных в КС с функцией 28-дневной выживаемости их в ОР, а также с интегральными показателями оценки тяжести состояния пациентов — APACHE II, SOFA, уровнями ПКТ и лактата в плазме.

## Материалы и методы

Обследовано и пролечено в ОР 38 больных в КС, 23 женщины, 15 мужчин,  $66,5 \pm 16$  лет, из них 20 больных — в раннем периоде после оперативного хирургического вмешательства (12 — с абдоминальной хирургической патологией, 8 — с экстраабдоминальной), 18 пациентов «терапевтического профиля» — без хирургического вмешательства. Распределение пациентов по характеру основной патологии, определяющей развитие КС, представлено в табл. 1.

28-дневная выживаемость в ОР составила 14/38 (37%), средняя длительность пребывания пациентов в ОР — 5 (2; 10) суток. Комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение выполнено согласно Федеральным стандартам оказания медицинской помощи. Применения глутамин в виде препарата для парентерального введения или обогащенной им энтеральной смеси обследуемым пациентам в период их пребывания в ОР не проводилось.

## Оцениваемыми данными служили:

1. Глутамин, ГК, Цит, и лактат в плазме крови, ПКТ, оценка общего состояния по шкале APACHE II — в первые 6 часов с момента поступления в ОР;

2. Выраженность полиорганной недостаточности по шкале SOFA (суммарно и по каждой из 6 систем органов: сердечно-сосудистой, системы органов дыхания, центральной нервной системы (ЦНС), печени, почек, системы гемостаза) в конце первых суток;

3. Количество дней, проведенных пациентом под наблюдением в исследовании: для больных, умерших в течение 28 дней в ОР — количество дней до смерти (полные данные); для пациентов, переведенных в течение 28 дней из ОР в профильное отделение, или продолжающих находиться в ОР после 28 дней — количество дней под наблюдением в ОР (цензурированные данные).

Глутамин, ГК, Цит определены в «Лаборатории хроматографических систем» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии (обо-

Таблица 1

Распределение больных по характеру основной патологии, определяющей развитие КС

"Профиль" реанимационного больного	Основное заболевание	Количество больных
"Хирургический" — после вмешательства на органах брюшной полости	Язва желудка, двенадцатиперстной кишки с прободением, прободение кишечника (нетравматическое)	8
	Злокачественное новообразование органов пищеварения	4
"Хирургический" — после оперативного вмешательства не абдоминального характера	Субарахноидальное кровоизлияние	4
	Внутричерепная травма	2
	Доброкачественное образование головного мозга	1
	Острый эндометрит	1
"Терапевтический" — без оперативного вмешательства	Инфаркт мозга	2
	Легочная эмболия с развитием острого легочного сердца	2
	Бронхоэктатическая болезнь	3
	Пневмония	8
	Острый лимфобластный лейкоз	1
	Острый нефритический синдром	2

Таблица 2

Исходные показатели изучаемых параметров у обследованных больных

Исследуемый параметр, нормы	Значение исследуемого параметра у обследованных больных (n = 38), Me (25%; 75%)
Глутамин (мкмоль/л), 372–876	402 (370; 408)
Глутаминовая кислота (мкмоль/л), 92–497	105 (73; 119)
Цитруллин (мкмоль/л), 16–51	12,5 (7,6; 21,6)
APACHE II (баллы)	27 (17; 35)
SOFA (общий балл)	10 (4; 12)
SOFA система органов дыхания (баллы)	2 (2; 3)
SOFA сердечно-сосудистая система (баллы)	2 (0; 3)
SOFA ЦНС (баллы)	3 (1; 4)
SOFA почки (баллы)	1 (0; 3)
SOFA печень (баллы)	0 (0; 0)
SOFA система гемостаза (баллы)	0 (0; 0)
Лактат (ммоль/л), 0,5–1,6	2,1 (1,7; 2,9)
Прокальцитонин (нг/мл), $\leq 0,05$	1,7 (0,6; 7,01)

рудование — тройной квадрупольный масс-спектрометрический детектор Shimadzu LC-MS 8030).

В качестве интегральных показателей оценки тяжести состояния реанимационных больных и доказанных факторов риска выживаемости выбраны бальные шкалы APACHE II, SOFA (показатели — суммарный и по каждой из шести систем органов), уровень лактата и ПКТ в плазме крови. Значения изучаемых параметров при поступлении больных в ОР (и через 1 сутки пребывания пациентов для шкалы SOFA) приведены в табл. 2.

#### *В ходе исследования:*

1. Оценена связь функции выживаемости у больных в КС в течение 28 дней в ОР с наличием /отсутствием у пациентов снижений глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит менее 10 мкмоль/л;

2. Проведен сравнительный анализ функции 28-дневной выживаемости в ОР у больных с наличием и отсутствием снижения глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит менее 10 мкмоль/л;

3. Определен вклад каждой из переменных — снижения глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит менее 10 мкмоль/л — в классификацию больных по 28-дневной выживаемости в ОР;

4. Оценена взаимосвязь выраженности общей тяжести состояния, полиорганной дисфункции, уровня лактата и значения прокальцитонинового теста с наличием/отсутствием снижения относительно референтных значений глутамин и ГК, и Цит менее 10 мкмоль/л;

5. Выполнен сравнительный анализ уровня лакта, ПКТ, APACHE II, SOFA у пациентов с наличием и отсутствием снижения глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит менее 10 мкмоль/л;

6. Приведена характеристика уменьшения уровня глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит менее 10 мкмоль/л, как прогностических тестов 28-дневной летальности в ОР у больных в КС.

Исследование выполнено с соблюдением международного стандарта этических норм и качества научных исследований — «Надлежащая клиническая практика» («Good Clinical Practice» (ГОСТР 52379-2005)).

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ Statistica 10. Наличие/отсутствие и выраженность взаимосвязей между исследуемыми параметрами оценена по результатам корреляционно-ассоциативного анализа (методу Гамма), выявление характера взаимосвязей — путем построения регрессионных моделей. Оценка функции выживаемости произведена по методу Каплана—Мейера, сравнение выживаемости больных в различных группах — посредством критериев: Вилкоксона—Гехана, F-критерия Кокса, критерия Кокса—Ментела, логарифмического рангового и критерия Вилкоксона—Ментеля. При изучении зависимости времени жизни от независимых переменных оценивалась адекватность регрессионных моделей: пропорциональных интенсивностей Кокса, экспоненциальной регрессии, логнормальной и нормальной линейной регрессии. Вклад (ранг значимости) каждой из переменных на исход 28-дневной выживаемости в ОР определен методом классификационного анализа «Дерева решений». Пороговый уровень статистической значимости (вероятность не подтвердить полученные результаты при повторении данного исследования на других больных) во всех случаях  $<0,05$  (менее

5%), клинической — индивидуально для каждого полученного результата. Статистическая мощность исследования (P), вероятность отклонить неверное положение, во всех случаях  $>80\%$ .

Для более полного изучения структуры взаимосвязи между предикторами и откликом исследование наличия, выраженности и характера взаимосвязи проводилось для каждого из предикторов в отдельности; в соответствии с поставленными задачами осуществлялся выбор данных и пациентов из общей группы.

## **Результаты исследования**

**1.** В результате корреляционно-ассоциативного анализа (методом Гамма) выявлена значимо выраженная ( $0,5 < \gamma < 0,7$ ) положительная статистическая связь между неблагоприятным исходом у больных в КС в ОР в течение 28 дней и наличием снижения глутамин относительно референтных значений ( $\gamma = 0,565$ ), а также Цит менее 10 мкмоль/л ( $\gamma = 0,670$ ). Установлена высокая положительная статистическая связь ( $0,7 < \gamma < 0,9$ ) — между неблагоприятным исходом у исследуемых больных в течение 28 дней в ОР и наличием снижения ГК относительно референтных значений  $\gamma = 0,714$ . Пороговый уровень статистической значимости (p) во всех случаях  $<0,05$ ; статистическая мощность (P) полученных корреляционно-ассоциативных критериев равна соответственно 96%; 99%; 99%, что свидетельствует о высокой достоверности (надежности) результатов проведенного анализа.

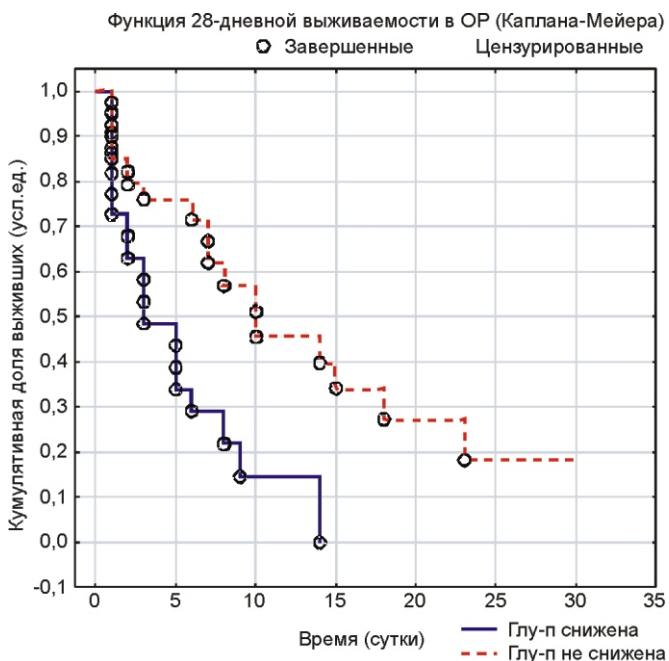
Регрессионный анализ позволил выбрать факторы, существенно влияющие на исследуемую зависимую величину и определить структуру взаимосвязи между изучаемыми переменными. Получено статистическое подтверждение влияния на функцию 28-дневной выживаемости больных в КС наличия /отсутствия снижения ГК относительно референтных значений. Для увеличения достоверности этого вывода и уменьшения вероятности случайной ошибки проанализировано построение нескольких регрессионных моделей — адекватными являются регрессионные модели: пропорциональных интенсивностей Кокса,  $p = 0,013$ ; экспоненциальной регрессии,  $p = 0,00835$ ; логнормальной регрессии,  $p = 0,044$ , нормальной линейной регрессии,  $p = 0,015$ .

Модельным представлением причинно-следственной связи между функцией выживаемости больных в КС в течение 28 дней в ОР и наличием или отсутствием у них снижения Цит относительно 10 мкмоль/л могут служить регрессионные модели пропорциональных интенсивностей Кокса,  $p = 0,020$ ; экспоненциальной регрессии,  $p = 0,012$ ; нормальной линейной регрессии,  $p = 0,022$ .

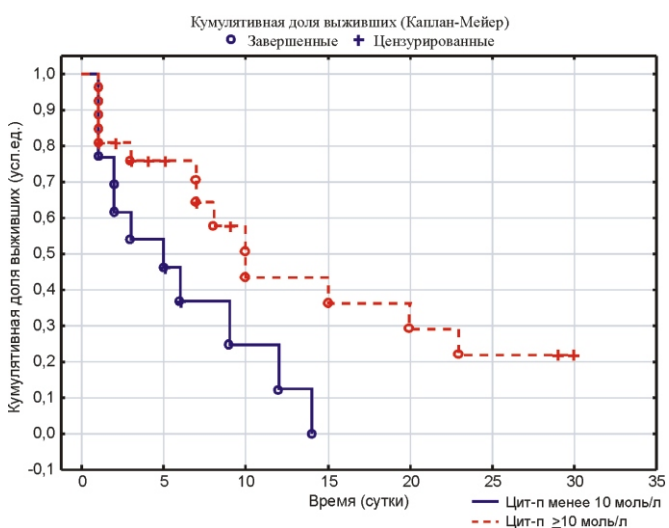
**2.1.** Дополнительное подтверждение зависимости 28-дневной выживаемости в ОР у пациентов в КС от наличия/отсутствия снижения ГК относительно референтных значений получено при сравнении её в группах больных с исходным наличием и отсутствием снижения ГК относительно нормы (выявлено клинически и статистически значимое различие) — рис. 1. Вероятность 28-дневной выживаемости выше у пациентов с отсутствием снижения ГК относительно референтных значений (критерий Кокса—Ментела,  $p = 0,012$ ; логарифмический ранговый критерий,  $p = 0,021$ ; F-критерий Кокса,  $p = 0,011$ ; критерий Вилкоксона—Гехана,  $p = 0,047$ ).

**2.2.** Получено клинически и статистически значимое различие функции 28-дневной выживаемости в ОР у пациентов в КС с исходным наличием и отсутствием снижения Цит менее 10 мкмоль/л — рис. 2 (критерий Кокса—Ментела,  $p = 0,017$ ; логарифмический ранговый критерий,  $p = 0,031$ ; F-критерий Кокса,  $p = 0,020$ ). Вероятность 28-дневной выживаемости выше у пациентов с отсутствием снижения Цит менее 10 мкмоль/л (рис. 2)

Целесообразность учета снижения Цит менее 10 мкмоль/л, как фактора риска выживаемости у больных в КС может быть подтверждена на примере повышения



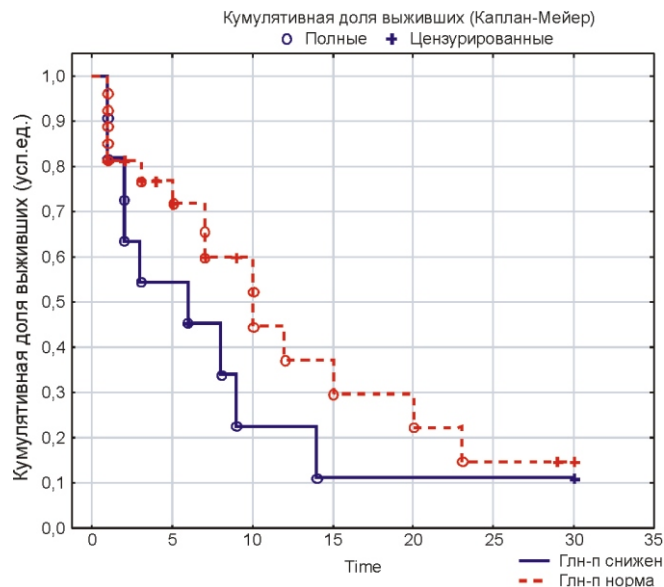
**Рис. 1.** Функция 28-дневной выживаемости в отделении реаниматологии в группах больных со сниженным и в пределах референсных значений уровнями глутаминовой кислоты в плазме крови. Условные обозначения: ОР — отделение реаниматологии. Глу-п: концентрация глутаминовой кислоты в плазме крови. По оси ординат — кумулятивная доля выживших пациентов в усл.ед.



**Рис. 2.** Функция 28-дневной выживаемости в отделении реаниматологии в группах больных со сниженным и не сниженными, относительно 10 мкмоль/л, уровнями цитруллина в плазме крови. Примечание. Цит-п: концентрация цитруллина в плазме крови. По оси ординат — кумулятивная доля выживших пациентов в усл.ед.

адекватности логит-регрессионной модели зависимости 28-дневной выживаемости больных в КС в ОР от величины общей тяжести состояния по АРАСНЕ II при добавлении его в качестве второго предиктора. В этом случае, при сохранении уровня статистической значимости  $p = 0,00001$ , общий процент правильно предсказанных исходов — повышается с 86,84% (неблагоприятных — 91,66%, благоприятных — 78,6%) до 89,5% (неблагоприятных — 95,8%, благоприятных — 78,6%).

**2.3.** Установлено клинически и статистически значимое различие (F-критерий Кокса,  $p = 0,045$ ) функции



**Рис. 3.** Функция 28-дневной выживаемости в отделении реаниматологии в группах больных со сниженным и в пределах референсных значений уровнями глутамина в плазме крови. Примечание. Глу-п: концентрация глутамина в плазме крови. По оси ординат — кумулятивная доля выживших пациентов в усл.ед.



**Рис. 4.** Ранг значимости исследуемых предикторов функции 28-дневной выживаемости больных в отделении реаниматологии. Условные обозначения: ОР — отделение реаниматологии; лакт-п — содержание лактата в плазме крови; Глу-п сниж. — концентрация глутаминовой кислоты в плазме крови снижена, относительно референсных значений; Цит-п <10 мкмоль/л — уровень цитруллина в плазме крови менее 10 мкмоль/л; Глу-п сниж. — концентрация глутамина в плазме крови снижена, относительно референсных значений. По оси ординат — ранг значимости исследуемых предикторов в усл.ед.

28-дневной выживаемости у пациентов в КС с исходным наличием или отсутствием снижения уровня глутамин относительно референтных значений (рис. 3).

**3.** В процессе классификационного анализа «Деревья решений» оценен вклад (установлен ранг значимости) каждого из исследуемых предикторов (тяжести общего состояния по АРАСНЕ II, уровня лактата, прокальцитонинового теста, снижения глутамин и ГК относительно нормы и Цит менее 10 мкмоль/л) в классификацию больных по 28-дневной выживаемости в ОР. Как видно (рис. 4), среди изучаемых АК наиболее важное значение в отношении взаимосвязи с 28-дневной выживаемостью имеет снижение относительно нормы ГК.

**4.1.** Выявлена обратная умеренно выраженная корреляционно-ассоциативная взаимосвязь и установлена зависимость между снижением глутамин относительно референтных значений и выраженностью дисфункции сердечно-сосудистой системы, а также величиной ПКТ ( $r = -0,454$ ;  $r = -0,519$  соответственно), во всех случаях  $p < 0,05$ ,  $P \geq 0,84$ . Модельным представлением вышеупомянутой зависимости может служить регрессионная логит модель ( $p = 0,028$ ).

**4.2.** Установлено, что снижение ГК относительно референтных значений взаимосвязано (выявлена обратная значимая корреляционно-ассоциативная) с тяжестью состояния пациентов по АРАСНЕ II, SOFA (суммарной балльной величиной и выраженностью дисфункции сердечно-сосудистой системы, ЦНС, системы гемостаза, печеночной и почечной дисфункции), уровнями ПКТ и лактата ( $r = -0,512$ ;  $r = -0,604$ ;  $r = -0,643$ ;  $r = -0,617$ ,  $r = -0,598$ ;  $r = 0,684$ ;  $r = -0,473$  соответственно). Для представления зависимости между выше представленными переменными и откликом адекватна регрессионная логит модель ( $p = 0,002$ ).

**4.3.** Получена обратная умеренно выраженная взаимосвязь между снижением Цит менее 10 мкмоль/л и оценкой общего состояния по SOFA (суммарной балльной величиной и выраженностью дисфункции сердечно-сосудистой и системы гемостаза), уровнями ПКТ и лактата ( $r = -0,522$ ;  $r = -0,562$ ;  $r = -0,630$ ;  $r = -0,443$ ,  $r = -0,449$  соответственно), во всех случаях  $p < 0,05$ ,  $P \geq 0,81$ . Модельным представлением зависимости является регрессионная логит модель ( $p = 0,042$ ).

**5.** Выборки пациентов с наличием и отсутствием снижения глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит менее 10 мкмоль/л попарно сопоставлены (использован тест Манни—Уитни) по общей тяжести состояния больных, выраженности полиорганной дисфункции, уровням лактата и прокальцитонина в плазме крови. Выявленные при этом различия отражены в табл. 3.

У пациентов со сниженным глутамином относительно нормы по сравнению с больными, у которых глутамин находится в пределах референтных значений, отмечена большая выраженность по SOFA дисфункции сердечно-сосудистой системы ( $p = 0,04085$ ) и выше значения прокальцитонинового теста ( $p = 0,05$ ).

Для пациентов со сниженным ГК относительно нормы по сравнению с больными с референтными значениями ГК характерна большая тяжесть общего состояния по АРАСНЕ II ( $p = 0,0092$ ), большая выраженность полиорганной дисфункции по SOFA (суммарного показателя ( $p = 0,0029$ ), дисфункции сердечно-сосудистой системы ( $p = 0,0044$ ), ЦНС ( $p = 0,016$ ), системы гемостаза ( $p = 0,0237$ ), выше значения ПКТ ( $p = 0,02$ ) и лактата ( $p = 0,022$ ).

У пациентов со снижением Цит менее 10 мкмоль/л по сравнению с больными со значениями Цит  $\geq 10$  мкмоль/л зафиксирована большая выраженность полиорганной

Таблица 3

**Сравнение тяжести состояния больных по АРАСНЕ II, SOFA, уровней лактата и прокальцитонина в выборках пациентов с наличием и отсутствием уменьшения уровня глутамин, ГК и Цит**

Исследуемый параметр	Выборки больных, значения исследуемых показателей в выборках					
	Глутамин		ГК		Цит	
	В пределах нормы (n = 27)	Снижен (n = 11)	В пределах нормы (n = 24)	Снижен (n = 14)	$\geq 10$ мкмоль/л (n = 25)	$< 10$ мкмоль/л (n = 13)
Пол (мужчины/женщины)	10/17	5/6	10/14	5/9	9/16	6/7
Возраст (годы)	68 ± 14	62 ± 20	65 ± 14	69 ± 14	68 ± 14	63 ± 18
АРАСНЕ II (баллы)	25 (9; 32)	31 (24; 38)	22 (9; 31)**	32 (27; 39)**	25 (9; 31)	31 (24; 36)
SOFA (общий балл)	9 (3; 12)	12 (9; 15)	7 (3; 11)**	12 (10; 15)**	7 (3; 11)*	12 (11; 14)*
SOFA система органов дыхания (баллы)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (2; 3)
SOFA сердечно-сосудистая система (баллы)	1 (0; 3)*	3 (2; 3)*	0 (0; 2)*	3 (2; 3)*	1 (0; 2)*	3 (2; 3)*
SOFA ЦНС (баллы)	3 (1; 4)	3 (2; 4)	2 (1; 4)*	4 (3; 4)*	3 (1; 4)	3 (2; 4)
SOFA почки (баллы)	1 (0; 2)	1 (0; 4)	0 (0; 2)	2 (1; 4)	1 (0; 3)	1 (0; 2)
SOFA печень (баллы)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
SOFA система гемостаза (баллы)	0 (0; 3)	1 (0; 4)	0 (0; 2)*	3 (0; 4)*	0 (0; 2)*	3 (0; 4)*
Лактат (ммоль/л); 0,5 — 1,6	2,0 (1,6; 2,9)	2,5 (2,1; 2,8)	2 (1,5; 2,8)*	2,6 (2,2; 2,9)*	2 (1,6; 2,8)*	2,6 (2,1; 3,0)*
Прокальцитонин (нг/мл); $\leq 0,05$	1,1* (0,2; 2,5)	2,5 (1,4; 13)*	0,9 (0,2; 2,1)*	3,2 (1,1; 11,3)*	1,2 (0,2; 2,5)	2,45 (0,9; 12,5)

Примечание. n — количество больных в выборке; \* сравниваемые значения статистически различны,  $p < 0,05$ ; \*\* сравниваемые значения статистически различны,  $p < 0,01$

дисфункции по SOFA (показатели: суммарный ( $p = 0,0112$ ), дисфункции ЦНС ( $p = 0,0054$ ) и системы гемостаза ( $p = 0,026$ ), выше значения лактата-п ( $p = 0,037$ ).

6. В заключение для более наглядного и полного представления того, «о чем может говорить наличие у больных в КС снижения глутамин, ГК относительно референтных значений или Цит менее 10 мкмоль/л» остановимся на их прогностической значимости в отношении 28-дневной выживаемости в ОР. Установление связи между «...фактором — откликом напрямую связано с вопросом прогнозирования определенного события» [32]. Рассмотрим три из многочисленных характеристических аспектов положительных тестов наличием сниженных значений глутамин, ГК относительно референтных и Цит менее 10 мкмоль/л у больных в КС — прогностичность положительного результата теста, специфичность теста и отношение шансов (ОШ) 28-дневной выживаемости в ОР. Необходимо отметить, что «положительный результат теста указывает на отклонение от нормы или нежелательное состояние, тогда, как отрицательный тест указывает на норму» (табл. 4) [33].

Прогностичность положительного результата теста ( $a/a+b$ ) — в данном случае вероятность того, что пациент с положительным результатом теста действительно будет иметь неблагоприятный исход в течение 28-дней в ОР. Для исследуемых тестов: сниженных уровней глутамин, ГК и Цит, она равна 82%, 86% и 85% соответственно. Это

означает, что у 82 пациентов из 100 с положительным тестом «глутамин-плазмы (мкмоль/л) снижен относительно нормы», у 86 пациентов из 100 с положительным тестом «глутамат-плазмы (мкмоль/л) снижен относительно нормы» и у 85 пациентов из 100 с положительным тестом «цитруллин-плазмы (мкмоль/л) менее 10 мкмоль/л» действительно наступит неблагоприятный исход в течение 28 дней в ОР.

Специфичность теста (доля истинно отрицательных результатов  $= d/b+d$ ), в рассматриваемом варианте — способность отрицательного теста правильно идентифицировать пациентов с благоприятным прогнозом. Она одинакова для всех трех исследуемых параметров — из 100 больных с благоприятным в последующем прогнозом выживаемости в течение 28 дней в ОР отрицательный тест (т.е. глутамин или ГК не снижены относительно нормы, или Цит не снижен менее 10 мкмоль/л), способен правильно идентифицировать 86% больных.

Анализ различия вероятности наступления неблагоприятного (летального) исхода в 28-дневный период в ОР у больных в КС в зависимости от наличия или отсутствия снижения глутамин и ГК относительно нормы и Цит менее 10 мкмоль/л (представлен в виде исследования отношения шансов (ОШ) в соответствующих выборках больных, табл. 5).

Вероятность наступления неблагоприятного (летального) исхода в 28-дневный период в ОР у больных в КС

Таблица 4

Прогностическая значимость пониженных уровней глутамин, ГК и Цит у больных в КС

Исследуемый тест		Выборки больных, количество больных в выборках (n)	
		Пациенты, в последствие умершие в течение 28 дней в ОР	Пациенты, в последствие выжившие в течение 28 дней в ОР
Глутамин (мкмоль/л) снижен относительно нормы	Положительный тест	a (n = 9)	b (n = 2)
	Отрицательный тест	c (n = 15)	d (n = 12)
Глутамат (мкмоль/л) снижен относительно нормы	Положительный тест	a (n = 12)	b (n = 2)
	Отрицательный тест	c (n = 12)	d (n = 12)
Цитруллин менее 10 мкмоль/л	Положительный тест	a (n = 11)	b (n = 2)
	Отрицательный тест	c (n = 13)	d (n = 12)

Примечание. a — истинно положительные, в — ложноположительные, с — ложноотрицательные, d — истинно отрицательные результаты.

Таблица 5

Различия вероятности (ОШ) наступления неблагоприятного исхода в 28-дневный период в ОР у больных в КС в зависимости от наличия или отсутствия уменьшения уровня глутамин, ГК и Цит

Исследуемый параметр	Выборки больных, количество больных в выборках (n)	
	Умерли в течение 28 дней в ОР (прогнозируемое событие наступило)	Выжили в течение 28 дней в ОР (прогнозируемое событие не наступило)
ОШ (глутамин снижен/глутамин норма) = $(a/v)/(c/d) = 3,6$ ОШ (ГК снижен/ГК норма) = $(a/v)/(c/d) = 6,0$ ОШ (Цит менее 10/Цит $\geq 10$ мкмоль/л) = $(a/v)/(c/d) = 5,1$		
Глутамин снижен (воздействующий фактор есть)	a, n = 9	b, n = 2
Глутамин норма (воздействующего фактора нет)	c, n = 15	d, n = 12
ГК снижен (воздействующий фактор есть)	a, n = 12	b, n = 2
ГК-п норма (воздействующего фактора нет)	c, n = 12	d, n = 12
Цит менее 10 мкмоль/л (вмешательство)	a, n = 11	b, n = 2
Цит $\geq 10$ мкмоль/л	c, n = 13	d, n = 12

с исходно сниженными значениями глутамин в 3,6 раза выше, чем у пациентов с исходными показателями глутамин в пределах референтных значений. Аналогично ОШ неблагоприятного исхода в 28-дневный период в ОР у обследованных больных в зависимости от наличия /отсутствия снижения ГК равно 6,0; в зависимости от наличия /отсутствия снижения Цит менее 10 мкмоль/л — 5,1.

### Обсуждение

В ходе настоящего клинического исследования при использовании методов классического статистического анализа и технологии Data Mining (интеллектуального анализа данных) получен ответ на вопрос — «взаимосвязаны ли снижения глутамин, ГК относительно референтных значений и Цит относительно 10 мкмоль/л и функция 28-дневной выживаемости в ОР у больных в КС?». «Да» — со статистической достоверностью  $p < 0,05$ ,  $P > 80\%$  изучаемые параметры взаимосвязаны (ассоциированы).

Выявленная закономерность представлена впервые.

Ранее Oudemans-van Straaten H.M. et al (2001) было установлено, что снижение глутамин (менее 420 мкмоль/л), зарегистрированное у больных в КС в первые сутки с момента поступления в ОР является независимым фактором риска госпитальной смертности [7]. По данным P.C. Rodas et al. (2012), исходное снижение глутамин (менее 400 мкмоль/л), у больных в КС при поступлении в ОР служит независимым фактором риска наступления летального исхода вне ОР на протяжении 6 мес. [8]. Данные о рассмотрении взаимосвязи исходного снижения глутамин относительно референтных у больных в КС значений и 28-дневной летальности в ОР ранее не были представлены.

M. Poeze et al (2008) и T. Hirose et al. (2014) было установлено, что относительно более низкие значения концентрации ГК в плазме могут служить независимым предиктором неблагоприятного исхода в ОР у пациентов с септическим шоком [22] и сепсисом [34]. E.B. Александровой (2013) показано, что у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой синдром глутаматергической недостаточности прогностически менее благоприятен, чем синдром глутаматергической избыточности [35]. По данным ранее проведенного нами исследования у больных с АРАСНЕ II более 15 баллов с первоначально различной основной патологией, определяющей формирование КС развитие гиподисфункции, является наиболее неблагоприятным состоянием глутаматергической нервной системы с точки зрения прогностического фактора. Однако подробно результаты анализа взаимосвязи и влияния снижения ГК относительно референтных значений у реаниматологических больных с первоначально различной основной патологией, определяющей формирование КС на 28-дневную летальность в ОР не были описаны.

В отношении возможности рассмотрения снижения Цит менее 10 мкмоль/л, в качестве независимого фактора риска 28-дневной выживаемости у больных в КС результаты настоящего исследования полностью согласуются с данными G. Piton et al. (2010) [31].

Полученные в настоящем исследовании взаимосвязи носят характер статистической зависимости с достоверностью ошибки первого рода — во всех случаях менее 5% и мощностью полученных результатов более или равной 80%.

По-видимому, «в силу взаимного влияния и переплетения огромного количества самых различных факторов, определяющих» [32] исход лечения больных в КС [33], ассоциативная связь между снижением глутамин, ГК и Цит у больных в КС и 28-дневной выживаемостью носит не линейный ( $r = 1$ ), а корреляционный ( $r < 1$ ) характер. Согласно результатам настоящего исследования снижения глутамин, ГК и Цит у больных в КС оказывают влияние на вероятность их 28-дневной выживаемости, но не предопределяют её однозначно — «изменение предиктора приводит к изменению закона распределения отклика» [32]

Наиболее приближена к линейной зависимости — ассоциативная связь между снижением ГК относительно референтных значений у больных в КС и их 28-дневной выживаемостью ( $r = 0,714$ ).

С целью повышения достоверности, принимаемая гипотеза о связи снижения глутамин, ГК и Цит и функции 28-дневной выживаемости у больных в КС была неоднократно проверена в ходе настоящего исследования с использованием различных методов (корреляционного и регрессионного анализа, классификационного метода «Дерева решений», определения ОШ).

Как известно, выявление «ассоциации/корреляции между переменными не является доказательством их причинно-следственной связи, корреляционный анализ устанавливает наличие и силу лишь статистической связи» [37], регрессионный анализ — определяет форму и характер зависимости между переменными [38]. Вместе с тем, установленным в настоящем исследовании, статистическим закономерностям существует логическое объяснение, что еще раз доказывает — полученные результаты не являются случайными.

Установленные в настоящем исследовании взаимосвязи между снижением глутамин, ГК, Цит и значениями показателей оценки тяжести состояния по АРАСНЕ II, SOFA, уровнем прокальцитонина и лактата можно считать одним из подтвержденных вышеописанных механизмов возможного влияния снижения концентрации в плазме крови изучаемых АК на вероятность 28-дневной выживаемости у больных в КС.

Выявленная взаимосвязь имеет перспективы практического применения.

По всей видимости, снижение глутамин, ГК и Цит являются одними из значимых патогенетических факторов неблагоприятного исхода у больных в КС в указанный период времени, которые необходимо учитывать при прогнозировании течения патологического процесса и продолжать дальнейшие исследования, направленные на разработку наиболее адекватных путей их коррекции. О необходимости учета снижения содержания глутамин при решении вопроса целесообразности коррекции содержания глутамин в организме больного пишут A.G. Scrimgeour et al. (2014). В обосновании авторы приводят данные исследований о положительных результатах лечения больных в КС при введении препаратов содержащих глутамин, пациентам только с исходно низким уровнем глутамин [3]. В экспериментальной работе M. Holesek et al. (2014) благоприятное воздействие от введения глутамин животным с септическим процессом получено только при условии сниженного его содержания в мышечной ткани, на основании чего авторами делается вывод — введение глутамин показано только при сниженном его содержании в организме [39].



## Заключение

На основании результатов проведенного исследования, можно утверждать, что со статистической достоверностью  $p < 0,05\%$ , и  $P > 80\%$ , у больных в КС, исходно сниженные относительно референтных значений уровни глутамина и ГК и концентрация Цит менее 10 мкмоль/л при проведении стандартной терапии связаны с более высокой 28-дневной летальностью в ОР, и являются независимыми прогностическими факторами её риска. Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности коррекции этих показателей и дальнейшего поиска наиболее адекватных путей её проведения.

## Список литературы

1. Глинник С.В., Ринейская О.Н., Романовский И.В., Красненкова Т.П. Содержание свободных аминокислот в мозге и плазме крови крыс с экспериментальным гипотиреозом при тепловом стрессе. *Медицинский журнал*. 2007; 3: 47-9.
2. Tremolizzo L., Sala G., Zoia C.P., Ferrarese C. Assessing Glutamatergic Function and Dysfunction in Peripheral Tissues. *Current Medicinal Chemistry*. 2012; 19: 1310-15.
3. Scrimgeour A.G., Condlin M.L. Nutritional treatment for traumatic brain injury Preconditioning with Glutamine Protects against Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatic Injury in Rats with Obstructive Jaundice. *J Neurotrauma*. 2014; 31(11): 989-99.
4. Hermans G., De Jonghe B., Bruyninckx F., Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008; 12(6): 238.
5. Scheibe R., Schade M., Grundling M., Pavlovic D., Starke K., Wendt M., Retter S., Murphy M., Suchner U., Spassov A., Gedrange T., Lehmann Ch. Glutamine and alanyl-glutamine dipeptide reduce mesenteric plasma extravasation, leukocyte adhesion and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) release during experimental endotoxemia. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60(Suppl 8): 19-24.
6. Oliveira G.P., Dias C.M., Pelosi P., Rocco P.R. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc*. 2010; 82(2): 417-30.
7. Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Treskes M., van der Spoel H.J., Zandstra D.F. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med*. 2001; 27(1): 84-90.
8. Rodas P.C., Rooyackers O., Hebert C., Norberg A., Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122(12): 591-7.
9. Bollhalder L., Pfeil A.M., Tomonaga Y., Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2013; 32(2): 213-23.
10. Wischmeyer P.E., Dhaliwal R., McCall M., Ziegler T.R., Heyland D.K. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care*. 2014; 18(2): R76
11. Heyland D.K., Elke G., Cook D., Berger M.M., Wischmeyer P.E., Albert M., Muscedere J., Jones G., Day A.G. Glutamine and Antioxidants in the Critically Ill Patient: A Post Hoc Analysis of a Large-Scale Randomized Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 39(4): 401-9.
12. Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness—adaptive or maladaptive? *N Engl J Med*. 2013; 368(16): 1549-50.
13. Maratea D., Fadda V., Trippoli S., Messori A. Glutamine in critically ill patients: Trial-sequential analysis. *Clin Nutr*. 2014; 33 (4): 735-6.
14. Xu F., Dai C.L., Peng S.L., Zhao Y., Jia C.J., Xu Y.Q. Preconditioning with Glutamine Protects against Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatic Injury in Rats with Obstructive Jaundice. *Pharmacology*. 2014; 93(3-4): 155-65.
15. Brose S.A., Marquardt A.L., Golovko M.Y. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia. *J Neurochem*. 2013; 129: 400-12.
16. Fan J., Kamphorst J.J., Rabinowitz J.D., Shlomi T. Fatty acid labeling from glutamine in hypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive IDH flux. *J Biol Chem*. 2013; 288(43): 31363-9.
17. Cruzat V.F., Bittencourt A., Scorzazon S.P., Leite J.S., de Bittencourt P. Jr., Tirapegui J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition*. 2014; 30(5): 602-11.
18. Nissim I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 1999; 277: 493-7.
19. Ruth M. R., Field C. J. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *J Anim Sci Biotechnol*. 2013; 4(1): 27.
20. Скальный А.В., Рудаков И.А., Нотова С.В., Бурцева Т.И., Скальный В.В., Баранова О.В., Губайдулина С.Г. *Нутрициология: основные понятия и термины: терминологический словарь*. И-Оренбург: ГОУ ОГУ; 2005. 49 с.
21. Поздеев В.К., Поздеев Н.В. *Методы нейробиохимических исследований в клинике*. СПб.: Реноме; 2013. 312 с.
22. Poeze M., Luiking Y.C., Breedveld P., Manders S., Deutz N.E. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival. *Clin Nutr*. 2008; 27(4): 523-30.
23. Boutry C., Matsumoto H., Bos C., Moinard C., Cynober L., Yin Y., Tome D., Blachier F. Decreased glutamate, glutamine and citrulline concentrations in plasma and muscle in endotoxemia cannot be reversed by glutamate or glutamine supplementation: a primary intestinal defect? *Amino Acids*. 2012; 43(4): 1485-98.
24. Clowes G.H. Jr., Randall H.T., Cha C.J. Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1980; 4(2): 195-205.
25. Martinez M.J., Giraldez J. Plasma aminogram in critical patients. *Nutr Hosp*. 1993; 8(2): 79-93.
26. Pierre J.F., Heneghan A.F., Lawson C.M., Wischmeyer P.E., Kozar R.A., Kudsk K.A. Pharmacconutrition review: physiological mechanisms. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(5 Suppl): 51-65.
27. Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. *Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике)*. М.: МедЭкспертПресс; 2005. 460 с.
28. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д. *Диагностика и лечение острого перитонита*. Нальчик; 2006. 400 с.
29. Алексеева Е.В., Попова Т.С., Сальников П.С., Баранов Г.А., Пасечник И.Н. Анализ изменений электрической активности желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2013; 9(5): 45-55.
30. Curis E., Crenn P., Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10(5): 620-6.
31. Piton G., Manzon 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): 702-6.
32. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б., *Статистика в медицине и биологии. Руководство. В 2 томах. Том 1: Теоретическая статистика*. М., Медицина; 2000. 412 с.
33. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов*. Пер. с англ. под ред. Леонова В.П. М. Практическая медицина; 2011. 408 с.
34. Hirose T., Shimizu K., Ogura H., Tasaki O., Hamasaki T., Yamano S., Ohnishi M., Kuwagata Y., Shimazu T. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis — The relation to mortality. *Clin Nutr*. 2014; 33(1): 179-82.
35. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Потапов А.А. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травмы мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; (7):.40-46.
36. Марино П.Л. *Интенсивная терапия*. Пер с англ. под общ. ред Зильбера А.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 768 с.
37. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica*. М.: МедиаСфера; 2006. 312 с.
38. Халафьян А.А. *Statistica 6. Математическая статистика с элементами вероятности*. М.: Издательство Бином; 2011. 496 с.
39. Holecsek M., Sispera L., Skalska H. Enhanced Glutamine Availability Exerts Different Effects on Protein and Amino Acid Metabolism in Skeletal Muscle From Healthy and Septic Rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39(7): 847-54.

## References

1. Glinnik S.V., Rinejskaya O.N., Romanovskij I.V., Krasnenko T.P. Free amino acid content in the brain and plasma of rats with experimental hypothyroidism under heat stress. *Medicinskij-zhurnal*. 2007; 3: 47-9.
2. Tremolizzo L., Sala G., Zoia C.P., Ferrarese C. Assessing Glutamatergic Function and Dysfunction in Peripheral Tissues. *Current Medicinal Chemistry*. 2012; 19: 1310-15.
3. Scrimgeour A.G., Condlin M.L. Nutritional treatment for traumatic brain injury Preconditioning with Glutamine Protects against Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatic Injury in Rats with Obstructive Jaundice. *J Neurotrauma*. 2014; 31(11): 989-99.
4. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008; 12(6): 238.
5. Scheibe R., Schade M., Grundling M., Pavlovic D., Starke K., Wendt M., Retter S., Murphy M., Suchner U., Spassov A., Gedrange T., Lehmann Ch. Glutamine and alanyl-glutamine dipeptide reduce mesenteric plasma extravasation, leukocyte adhesion and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) release during experimental endotoxemia. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60 Suppl 8: 19-24.
6. Oliveira G.P., Dias C.M., Pelosi P., Rocco P.R. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc*. 2010; 82(2): 417-30.
7. Oudemans-van Straaten H.M., Bosman R.J., Treskes M., van der Spoel H.J., Zandstra D.F. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med*. 2001; 27(1): 84-90.
8. Rodas P.C., Rooyackers O., Hebert C., Norberg A., Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122(12): 591-7.
9. Bollhalder L., Pfeil A.M., Tomonaga Y., Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr*. 2013; 32(2): 213-23.
10. Wischmeyer P.E., Dhaliwal R., McCall M., Ziegler T.R., Heyland D.K. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care*. 2014; 18(2): R76
11. Heyland D.K., Elke G., Cook D., Berger M.M., Wischmeyer P.E., Albert M., Muscedere J., Jones G., Day A.G. Glutamine and Antioxidants in the Critically Ill Patient: A Post Hoc Analysis of a Large-Scale Randomized Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 39(4): 401-9.
12. Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness—adaptive or maladaptive? *N Engl J Med*. 2013; 368(16): 1549-50.
13. Maratea D., Fadda V., Trippoli S., Messori A. Glutamine in critically ill patients: Trial-sequential analysis. *Clin Nutr*. 2014; 33 (4): 735-6.
14. Xu F., Dai C.L., Peng S.L., Zhao Y., Jia C.J., Xu Y.Q. Preconditioning with Glutamine Protects against Ischemia/Reperfusion-Induced Hepatic Injury in Rats with Obstructive Jaundice. *Pharmacology*. 2014; 93(3-4): 155-65.
15. Brose S.A., Marquardt A.L., Golovko M.Y. Fatty acid biosynthesis from glutamate and glutamine is specifically induced in neuronal cells under hypoxia. *J Neurochem*. 2013; 129: 400-12.
16. Fan J., Kamphorst J.J., Rabinowitz J.D., Shlomi T. Fatty acid labeling from glutamine in hypoxia can be explained by isotope exchange without net reductive IDH flux. *J Biol Chem*. 2013; 288(43): 31363-9.
17. Cruzat V.F., Bittencourt A., Scorzazon S.P., Leite J.S., de Bittencourt P. Jr., Tirapegui J. Oral free and dipeptide forms of glutamine supplementation attenuate oxidative stress and inflammation induced by endotoxemia. *Nutrition*. 2014; 30(5): 602-11.
18. Nissim I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *American Journal of Physiology — Renal Physiology*. 1999; 277: 493-7.
19. Ruth M.R., Field C.J. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *J Anim Sci Biotechnol*. 2013; 4(1): 27.
20. Skalnyj A.V., Rudakov I.A., Notova S.V., Burceva T.I., Skalnyj V.V., Baranova O.V., Gubajdulina S.G. Nutritology: the basic concepts and terminology: terminological dictionary. I-Orenburg. GOU-OGU; 2005. 49 p.
21. Pozdeev V.K., Pozdeev N.V. *Methods neurochemical studies in the clinic*. SPb.: Renome; 2013. 312 p.
22. Poeze M., Luiking Y.C., Breedveld P., Manders S., Deutz N.E. Decreased plasma glutamate in early phases of septic shock with acute liver dysfunction is an independent predictor of survival. *Clin Nutr*. 2008; 27(4): 523-30.
23. Boutry C., Matsumoto H., Bos C., Moinard C., Cynober L., Yin Y., Tome D., Blachier F. Decreased glutamate, glutamine and citrulline concentrations in plasma and muscle in endotoxemia cannot be reversed by glutamate or glutamine supplementation: a primary intestinal defect? *Amino Acids*. 2012; 43(4): 1485-98.
24. Clowes G.H. Jr., Randall H.T., Cha C.J. Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1980; 4(2): 195-205.
25. Martinez M.J., Giraldez J. Plasma aminogram in critical patients. *Nutr Hosp*. 1993; 8(2): 79-93.
26. Pierre J.F., Heneghan A.F., Lawson C.M., Wischmeyer P.E., Kozar R.A., Kudsk K.A. Pharmaconutrition review: physiological mechanisms. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013; 37(5 Suppl): 51-65.
27. Ermolov A.S., Popova T.S., Pakhomova G.V., Uteshev N.S. The syndrome of intestinal insufficiency in emergency abdominal surgery (from theory to practice). M-MedEhkspertPress; 2005. 460 p.
28. Karimov Sh. I., Babadjanov B.D. *Diagnosis and treatment of acute peritonitis*. Nalchik; 2006. 400 p.
29. Alekseeva E.V., Popova T.S., Salnikov P.S., Baranov G.A., Pasechnik I.N. Analysis of changes in the electrical activity of the gastrointestinal tract in patients in critical conditions. *Obshhaya reanimatologiya*. 2013; 9(5): 45-55.
30. Curis E., Crenn P., Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007; 10(5): 620-6.
31. 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): 702-6.
32. Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistics in Medicine and Biology. Guide. In 2 volumes. Volume 1: Theoretical Statistics*. M., Medicina; 2000. 412 p.
33. Lang T.A., Sesik M. *How to describe the statistics in medicine. Annotated Guide for authors, editors and reviewers*. Trans. from English. ed. Leonov V.P. M. Prakticheskaya medicina; 2011. 408 p.
34. Hirose T., Shimizu K., Ogura H., Tadaki O., Hamasaki T., Yamano S., Ohnishi M., Kuwagata Y., Shimazu T. Altered balance of the aminogram in patients with sepsis — The relation to mortality. *Clin Nutr*. 2014; 33(1): 179-82.
35. Aleksandrova E.V., Zaitsev O.S., Potapov A.A. Clinical syndromes of the neurotransmitter systems dysfunction in severe brain injury. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; (7):40-46.
36. Marino P.L. *Intensive therapy*. Translated from English under the total. Ed Zilber A.P. M.: GEHOTAR-Media; 2010. 768 p.
37. Rebrova O.U. *Statistical analysis of medical data. The use of Statistica software package*. M.: Mediasfera; 2006. 312 p.
38. Khalafyan A.A. *Statistica 6. Mathematical Statistics with elements of probability*. M.: Izdatelstvo Binom; 2011. 496 p.
39. Holecek M., Sispera L., Skalska H. Enhanced Glutamine Availability Exerts Different Effects on Protein and Amino Acid Metabolism in Skeletal Muscle From Healthy and Septic Rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39(7): 847-54.

### Сведения об авторах

Алексеева Е.В., к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ. aev\_69@mail.ru  
Попова Т.С. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского.  
Сальников П.С. — к.м.н., анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ