

Метаболизм аминокислот у новорожденных с сепсисом

Р.Х.Гизатуллин¹, И.Н.Лейдерман², В.У.Сатаев¹, В.Г.Алянгин¹, Р.Р.Гизатуллин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

²Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Определение основных закономерностей нарушения обмена аминокислот у новорожденных с сепсисом.

Пациенты и методы. Проведено ретроспективное контролируемое нерандомизированное исследование на базе городского неонатального центра и городской детской клинической больницы (ГДКБ) № 17 г. Уфы длительностью в 36 мес. В исследование было включено 212 новорожденных, из которых 40, страдавших сепсисом, составили группу I; в группу II были включены 132 ребенка с пневмонией; в группу III (контрольная) вошли 40 здоровых новорожденных, наблюдавшихся в Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы. Уровень аминокислот определяли методом тандемной масс-спектрометрии на приборе Quattro micro MSMS (Perkin Elmer, Финляндия). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.1. Вычисляли параметрические, непараметрические показатели; различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для расчета величины информативности признаков использовали коэффициенты, определяющих степень влияния каждого фактора. При помощи меры Кульбака вычислялась информативность клинических и лабораторных показателей.

Результаты. У детей из I группы (по сравнению со II) достоверно были увеличены концентрации аланина, орнитина, фенилаланина, тирозина и валина и снижены уровни аргинина, цитруллина, цистеина, глицина, а также соотношение валин/фенилаланин. При сравнении показателей детей с сепсисом со здоровыми младенцами выявлено достоверное снижение в группе I уровней аланина, цитруллина, глицина, лейцина, метионина, орнитина, пролина, тирозина (и соотношений между некоторыми из них) и повышено содержание сукцинил-ацетона и соотношений метионин/фенилаланин, метионин/лейцин и орнитин/цитруллин. У новорожденных II группы (по сравнению с III), напротив, достоверно были снижены концентрации аланина, цитруллина, глицина, лейцина, метионина, орнитина, фенилаланина, пролина, тирозина и валина; повышен только уровень аргинина. Высокоинформативными показателями явились пролин, тирозин и валин с коэффициентами информативности (соответственно 5,28; 1,79; 1,63); среднюю информативность показали орнитин, аргинин и цитруллин (соответственно 0,81; 0,68; 0,64). Выявлены достоверные, сильно выраженные разнонаправленные корреляционные связи уровней аланина, аргинина и цитруллина практически со всеми показателями общего анализа крови, с уровнями глюкозы и общего белка; а также сильная достоверная корреляция уровня гемоглобина с концентрациями большинства аминокислот (аланин, аргинин, цитруллин, лейцин, метионин, орнитин, фенилаланин).

Заключение. Изменения сывороточных уровней протеиногенных (пролин, тирозин, валин, аргинин), а также непротеиногенных аминокислот (цитруллин, орнитин) характеризуют метаболический профиль системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции у новорожденных с сепсисом. Скрининговые исследования содержания аминокислот в крови новорожденных позволят рано выявлять пациентов с высоким риском развития генерализованной формы инфекционного процесса и синдрома полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: новорожденные, сепсис, органная дисфункция, метаболизм, аминокислоты

Для цитирования: Гизатуллин Р.Х., Лейдерман И.Н., Сатаев В.У., Алянгин В.Г., Гизатуллин Р.Р. Метаболизм аминокислот у новорожденных с сепсисом. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(3): 21–26. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-21-26

Amino acid metabolism in newborns with sepsis

R.Kh.Gizatullin¹, I.N.Leiderman², V.U.Sataev¹, V.G.Alyangin¹, R.R.Gizatullin¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

²V.A.Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Objective. To analyze the main characteristics of amino acid metabolism disorders in newborns with sepsis.

Patients and methods. This retrospective, controlled, non-randomized study was conducted in the City Neonatal Center and Ufa City Children's Clinical Hospital No 17 and lasted for 36 months. The study included 212 newborns, including 40 infants with sepsis (Group I), 132 infants with pneumonia (Group II), and 40 healthy infants (Group III, controls) followed up in the Republican Medical and Genetic Center of Ufa. The levels of amino acids were evaluated using tandem mass spectrometry with the Quattro micro MSMS system (Perkin Elmer, Finland). Data analysis was performed using the Statistica.6.1 software. We calculated parametric and nonparametric indicators; differences were considered significant at $p < 0.05$. We calculated Kullback information criterion (KIC) to assess the impact of each factor on the disease prognosis (at $p < 0.01$).

Для корреспонденции:

Раис Хамзаевич Гизатуллин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон: (347) 223-8082

E-mail: rais_ufa@mail.ru

Статья поступила 11.12.2019 г., принята к печати 26.06.2020 г.

For correspondence:

Rais Kh. Gizatullin, MD, PhD, associate professor of the Department of anesthesiology and resuscitation Bashkir State Medical University

Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

Phone: (347) 223-8082

E-mail: rais_ufa@mail.ru

The article was received 11.12.2019, accepted for publication 26.06.2020

Results. Infants from Group I had significantly higher levels of alanine, ornithine, phenylalanine, tyrosine, and valine along with lower levels of arginine, citrulline, cysteine, glycine, and valine/phenylalanine ratio than infants from Group II. Patients with sepsis demonstrated significantly decreased levels of alanine, citrulline, glycine, leucine, methionine, ornithine, proline, tyrosine (and some ratios of these amino acids) and increased level of succinylcholine, as well as increased methionine/phenylalanine, methionine/leucine, and ornithine/citrulline ratios compared to healthy controls. In contrast, newborns in Group II had significantly lower concentrations of alanine, citrulline, glycine, leucine, methionine, ornithine, phenylalanine, proline, tyrosine and valine along with an increased concentration of arginine compared to newborns in Group III. The levels of proline, tyrosine, and valine were found to be highly informative (KIC 5.28, 1.79, and 1.63 respectively); the levels of ornithine, arginine and citrulline were shown to be moderately informative (KIC 0.81, 0.68, and 0.64 respectively). We observed strong correlations (both positive and negative) between the levels of alanine, arginine, and citrulline and almost all blood parameters (including cell count, plasma glucose, and total protein) and a strong correlation between hemoglobin level and concentration of most amino acids (alanine, arginine, citrulline, leucine, methionine, ornithine, and phenylalanine).

Conclusion. Changes in serum levels of proteinogenic (proline, tyrosine, valine, and arginine) and non-proteinogenic amino acids (citrulline and ornithine) characterize the metabolic profile of systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction in newborns with sepsis. Screening assessment of serum amino acids in newborns will enable early identification of patients with a high risk of generalized infection and multiple organ dysfunction syndrome.

Key words: newborns, sepsis, organ dysfunction, metabolism, amino acids

For citation: Gizatullin R.Kh., Leiderman I.N., Sataev V.U., Alyangin V.G., Gizatullin R.R. Amino acid metabolism in newborns with sepsis. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2020; 15(3): 21–26. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-21-26

В настоящее время сепсис определяют как органную дисфункцию, причина которой – инфекция [1]. Белковая и энергетическая недостаточность у новорожденных с сепсисом – важный фактор риска неблагоприятного исхода заболевания [2, 3]. Несмотря на достижения в прогнозировании, диагностике, лечении и профилактике сепсиса, при этом заболевании у новорожденных сохраняется высокая смертность, что делает необходимым выработку более точных алгоритмов клинической работы. Стратегия и тактика нутриционной поддержки у новорожденных с сепсисом должна быть максимально персонализирована [2–4]. Сепсис новорожденных пока мало изучен, особенно в области специфических метаболических расстройств. Содержание метаболитов в организме значительно меняется на ранних стадиях системного воспаления, что находит отражение в течении и тяжести основного заболевания [5]. Метаболические сдвиги при сепсисе неотделимы от патогенеза системного воспаления и тесно связаны с формированием полиорганной дисфункции [6]. Ранняя диагностика сепсиса с последующей обоснованной стратификацией пациентов, вовремя начатое лечение могут улучшить клинические исходы [7, 8].

Метаболические нарушения наиболее выражены у пациентов в критических состояниях и занимают значимое место в патогенезе развития сепсиса. Содержание аминокислот в крови существенно меняется при этом заболевании и оказывает влияние на показатели крови и тяжесть состояния ребенка.

Сепсис менее изучен с точки зрения изменения метаболитов. «Срыв» гомеостаза у пациентов с органной дисфункцией, изменения уровня и активности метаболических ферментов значительно влияют на показатели глюкозы, белков и липидов. Следовательно, концентрации и пропорции определенных метаболитов в жидкостях организма значительно меняются на ранних стадиях воспаления, что можно использовать для диагностики и принятия клинических решений [5].

Цель исследования – определение основных закономерностей нарушения обмена аминокислот у новорожденных с сепсисом.

Пациенты и методы

Ретроспективное контролируемое нерандомизированное одноцентровое исследование было проведено на базе городского неонатального центра и городской детской клинической больницы (ГДКБ) № 17 г. Уфы. Длительность исследования – 36 мес.

В исследование было включено 212 новорожденных, из которых 40, страдавших сепсисом, составили группу I; в группу II были включены 132 ребенка с пневмонией. Пациенты этих двух групп находились на лечении в отделении интенсивной терапии (ОИТ) ГДКБ № 17 г. Уфы. Группу контроля (III) составили 40 здоровых новорожденных, наблюдавшихся в Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы: оценка их состояния при рождении по шкале Апгар [V.Apgar, 1909–1974] превышала 8 баллов.

Тяжесть состояния детей I и II групп оценивали по шкале pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment score); этот параметр составил $11,34 \pm 4,13$ и $5,51 \pm 2,35$ балла соответственно [3, 9].

В первые сутки лечения в I группе были зафиксированы: неврологический дефицит у 100% детей, респираторная дисфункция – у 37 (92,5%), кардиоваскулярная – у 18 (45%), печеночная – у 15 (37,5%), почечная – у 6 (15%). Через 24 ч респираторная и неврологическая дисфункции имели место у 100% выживших новорожденных, кардиоваскулярная – у 13 (32,5%), гематологическая – у 9 (22,5%), печеночная – у 17 (42,5%), почечная – у 3 (7,5%).

Уровень аминокислот определяли методом tandemной масс-спектрометрии на приборе Quattro micro MSMS (Perkin Elmer, Финляндия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.1. Вычисляли параметрические, непараметрические показатели; различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для расчета величины информативности признаков использовали коэффициенты, определяющие степень влияния каждого фактора. При помощи меры Кульбака вычислялась информативность клинических и лабораторных показателей.

Критерии включения новорожденных в исследование:

- для группы I – сепсис – наличие инфекционно-воспалительного очага любой локализации и дисфункция двух и более систем (оценка по шкале pSOFA – $11,34 \pm 4,13$ балла);
- для группы II – пневмония (инфекционно-воспалительный очаг в легких) и отсутствие дисфункции других органов и систем, при которых необходима заместительная терапия (оценка по шкале pSOFA – $5,51 \pm 2,35$).

Критерии исключения: язвенно-некротический энтероколит, врожденные пороки развития, нуждающиеся в хирургической коррекции.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены данные о содержании аминокислот в сыворотке крови у детей, включенных в исследование.

Как видно из табл. 1, у детей из I группы (по сравнению со II) достоверно были увеличены концентрации аланина, орнитина, фенилаланина, тирозина и валина и снижены уровни аргинина, цитруллина, цистеина, глицина, а также соотношение валин/фенилаланин. При сравнении показателей детей с сепсисом со здоровыми младенцами выявлено достоверное снижение в группе I уровней аланина, цитруллина, глицина, лейцина, метионина, орнитина, пролина, тирозина (и соотношений между некоторыми из них) и повышено содержание сукциниацетона и соотношений метионин/фенилаланин, метионин/лейцин, и орнитин/цитруллин.

У новорожденных II группы (по сравнению с III), напротив, достоверно были снижены концентрации аланина, цитруллина, глицина, лейцина, метионина, орнитина, фенилаланина, пролина, тирозина и валина; повышен только уровень аргинина.

Для определения пороговых значений и степени влияния патологического процесса на клинические и лабораторные показатели вычисляли коэффициент информативности, который, в отличие определяющих статистическую значимость различий, позволяет оценить степень значимости этих различий [10]. Величины информативности признаков использовали в качестве коэффициентов, определяющих степень влияния каждого фактора на прогноз заболевания, в частности – на риск развития летального исхода. При анализе информативности уровней аминокислот функцией «отклика» считали наличие или отсутствие сепсиса, то есть исследуемые показатели позволяют выделить в группе пациентов с сепсисом когорту с высоким риском развития летального исхода. Чем выше коэффициент информативности у аминокислоты, тем значимее она влияет на патогенетические изменения, тем больше внимания необходимо уделять коррекции этого показателя.

Значения коэффициентов информативности условно были разделены на три группы: высоко-, средне- и низкоинформативные. Высокоинформативными показателями явились пролин, тирозин и валин с коэффициентами информативности (соответственно 5,28; 1,79; 1,63); среднюю информативность показали орнитин, аргинин и цитруллин (соответственно 0,81; 0,68; 0,64); низкой – для фенилаланина, лейцина, сукциниацетона, аланина, глицина и метионина: 0,30; 0,24; 0,17; 0,11; 0,10 и 0,08 соответственно.

Достоверные ($p < 0,01$) корреляционные связи между содержанием аминокислот и основными гематологическими показателями у новорожденных с сепсисом представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, сильно выражены линейные (положительные и отрицательные) корреляции сывороточных уровней аланина, аргинина и цитруллина в сыворотке

Таблица 1. Содержание аминокислот в сыворотке крови у детей, включенных в исследование ($n = 212$)
Table 1. Serum amino acid levels in infants included in the study ($n = 212$)

Аминокислоты, μM / Amino acids, μM	Группа I / Group I ($n = 40$)	Группа II / Group II ($n = 132$)	Группа III / Group III ($n = 40$)
Аланин / Alanine	$340 \pm 41,9^1$	$258 \pm 2,7^2$	$483 \pm 24,6^3$
Аргинин / Arginine	$17,9 \pm 4,7^1$	$23 \pm 0,8^2$	$20 \pm 1,42$
Цитруллин / Citrulline	$14,4 \pm 1,2^1$	$21 \pm 0,7^2$	$26,9 \pm 2,36^3$
Цитруллин/фенилаланин / Citrulline/phenylalanine	$0,2 \pm 0,04^1$	$0,3 \pm 0,008^2$	$0,35 \pm 0,15^3$
Глицин / Glycine	$309 \pm 23,08^1$	$339 \pm 3,9^2$	$657,1 \pm 45,23^3$
Лейцин / Leucine	$147 \pm 7,4$	$140 \pm 2,2^2$	$185,2 \pm 9,53^3$
Лейцин/аланин / Leucine/alanine	$0,6 \pm 0,07$	$0,5 \pm 0,008^2$	$0,7 \pm 0,31^3$
Лейцин/фенилаланин / Leucine/phenylalanine	$2,8 \pm 0,36$	$2,7 \pm 0,09^2$	$4,22 \pm 0,21^3$
Метионин / Methionine	$21,9 \pm 2,2$	$20,9 \pm 0,8^2$	$27,5 \pm 2,28^3$
Метионин/лейцин / Methionine/leucine	$0,15 \pm 0,01^1$	$0,08 \pm 0,001^2$	$0,12 \pm 0,03^3$
Метионин/фенилаланин / Methionine/phenylalanine	$0,4 \pm 0,07$	$0,3 \pm 0,005$	$0,32 \pm 0,26^3$
Орнитин / Ornithine	$104 \pm 19,5^1$	$62 \pm 2,4^2$	$191,3 \pm 17,5^3$
Орнитин/цитруллин / Ornithine/citrulline	$7,7 \pm 1,7$	$4,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 4,32^3$
Фенилаланин / Phenylalanine	$77,4 \pm 25,9^1$	$36,8 \pm 0,7^2$	$50,2 \pm 2,12$
Фенилаланин/тирозин / Phenylalanine/tyrosine	$1,02 \pm 0,31^1$	$0,4 \pm 0,008^2$	$0,8 \pm 0,3$
Пролин / Proline	$178 \pm 13,08$	$158 \pm 3,7^2$	$291,1 \pm 16,7^3$
Пролин/фенилаланин / Proline/phenylalanine	$2,8 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2^2$	$6,4 \pm 3,35$
Сукциниацетон / Succinylacetone	$0,49 \pm 0,06$	$0,4 \pm 0,001$	$0,36 \pm 0,08^3$
Тирозин / Tyrosine	$96,7 \pm 18,3$	$91,8 \pm 3,6^2$	$148,7 \pm 14,7^3$
Фенилаланин/тирозин / Phenylalanine/tyrosine	$1,6 \pm 0,39$	$2,4 \pm 0,09^2$	$0,79 \pm 0,29$
Валин / Valine	$133,2 \pm 7,6^1$	$94,5 \pm 1,9^2$	$144,5 \pm 6,40$
Валин/фенилаланин / Valine/phenylalanine	$2,05 \pm 0,22^1$	$3,2 \pm 0,13$	$3,3 \pm 0,5^3$

¹ – различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями пациентов I и II групп; ² – различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями пациентов II и III групп;

³ – различия достоверны ($p < 0,05$) между показателями пациентов I и III групп.

¹ – significant differences ($p < 0,05$) between groups I and II; ² – significant differences ($p < 0,05$) between groups II and III; ³ – significant differences ($p < 0,05$) between groups I and III.

крови практически со всеми показателями общего анализа крови, а также с уровнями глюкозы и общего белка. Выявлена также сильная достоверная корреляция уровня гемоглобина с концентрациями большинства аминокислот (аланин, аргинин, цитруллин, лейцин, метионин, орнитин, фенилаланин).

Полученные данные свидетельствуют о глубоких, многофакторных метаболических нарушениях с преобладанием процессов катаболизма [11].

Расстройства обмена аминокислот характеризуют аномальные концентрации в сыворотке крови как самих аминокислот, так и их метаболитов. Например, повышение содержания сукцинилацетона – неврологического токсина, который накапливается при нарушении метаболизма тирозина.

Даже незначительные метаболические нарушения могут препятствовать нормальному синтезу последующего метаболита: низкие уровни аргинина и цитруллина всегда сопровождается выраженный гиперкатаболизм [11].

Системные воспалительные заболевания, в частности сепсис, сопровождают катаболизм белков и активизация глюконеогенеза. Увеличивается скорость окисления аминокислот с разветвленной цепью (branched-chain amino acids – BCAA). Известно, что аланин, валин и пролин являются основными предшественниками глюкозы в процессе глюконеогенеза [13, 14]. Знание ключевых закономерностей

развития расстройств метаболизма аминокислот позволит использовать их для диагностики и более точной стратификации новорожденных с сепсисом.

В нашем исследовании было выявлено снижение содержания в сыворотке крови лейцина (ключевой субстрат глюконеогенеза) и аланина у новорожденных с сепсисом и пневмонией по сравнению с таковыми у здоровых новорожденных. Высокоинформативным показателем оказался и уровень валина у детей с сепсисом.

Клиническими проявлениями нарушения метаболизма аминокислот служат: рвота, беспокойство, развитие энцефалопатии, судороги, отек мозга, нарушение анаболических процессов.

Лечение заключается в проведении нутритивной терапии, устранении катаболизма и отека мозга [11, 15, 16].

В группе новорожденных с сепсисом отмечено достоверное снижение уровней аргинина и цитруллина.

Аргинин является проксимальным субстратом для синтеза оксида азота (NO) с помощью NO-синтазы. Аргинин синтезируется из цитруллина в цикле мочевины при помощи с помощью аргининсукцинат-синтазы. NO участвует в процессе регуляции тонуса сосудов, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и потреблении митохондриального кислорода.

L.B.Ware et al. (2013) отмечают тесную связь между низким уровнем цитруллина и возникновением острого респи-

Таблица 2. Корреляционные связи¹ между содержанием аминокислот и основными гематологическими показателями у новорожденных I группы (n = 40)
 Table 2. Correlation¹ between amino acid levels and main blood parameters in neonates from Group I (n = 40)

Показатель / Parameter	Аминокислоты, в том числе: / Amino acids, including:									
	аланин / alanine	аргинин / arginine	цитруллин / citrulline	глицин / glycine	лейцин / leucine	метионин / methionine	орнитин / ornithine	фенилаланин / phenylalanine	тирозин / tyrosine	валин / valine
Общий белок / Total protein	-0,99	-0,97	-0,93						-0,66	
Глюкоза крови / Serum glucose	-0,73	-0,89	+0,56							+0,54
Количество лейкоцитов / WBC count	+0,94	+0,81	+0,99							
Количество эозинофилов / Eosinophil count	+0,70	+0,86	+0,52			+0,83				
Количество сегментоядерных нейтрофилов / Segmented neutrophil count	+0,92	+0,99	+0,81							
Количество лимфоцитов / Lymphocyte count	+0,93	+0,80	+0,99							
Эритроцитов / RBC count	+0,94	+0,81	+0,86							+0,55
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) / Mean corpuscular hemoglobin (MCH)	+0,53		+0,70					-0,63		+0,57
Количество нейтрофилов / Neutrophil count	+0,94	+0,65	+0,99					+0,64	+0,95	
Содержание гемоглобина / Hemoglobin level	+0,94	+0,84	+0,67		-0,98	-0,69	-0,78	+0,97		
Скорость оседания эритроцитов / Erythrocyte sedimentation rate	+0,77	+0,57	+0,89							+0,79
Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов (MXD) / Eosinophil, basophil and monocyte count (MXD)	+0,94	+0,81	+0,84						0,95	
Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW) / Platelet distribution width (PDW), platelet size distribution					+0,84		+0,70			
Моноциты / Monocyte count						+0,98	+0,93			
Гематокрит (HCT) / Hematocrit (HCT)							+0,93			
Средний объем эритроцитов (MCV) / Mean corpuscular volume (MCV)								-0,60		+0,64
Коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR) / Platelet large cell ratio (P-LCR)									+0,92	
Относительная ширина распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW-SD) / Red blood cell distribution width standard deviation (RDW-SD)										+0,65

¹приведены только сильно выраженные и статистически достоверные (p < 0,01) корреляции.

¹only strong and statistically significant (p < 0.01) correlations are shown.

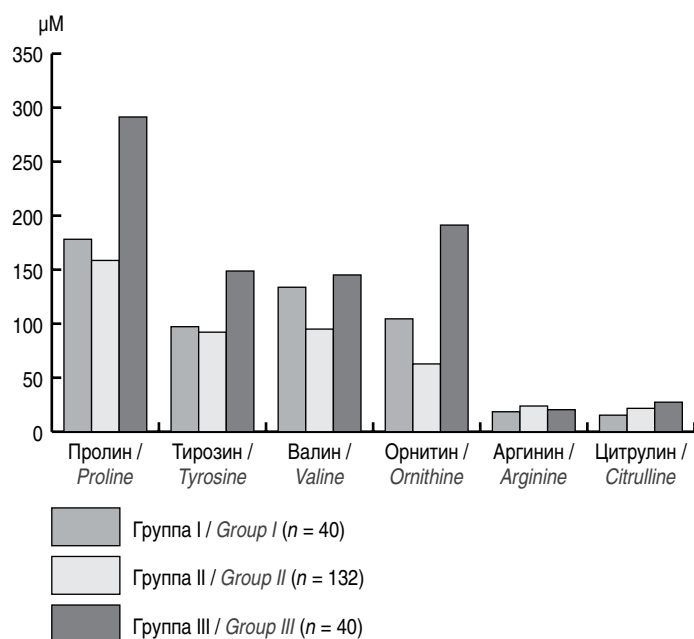


Рисунок. Средние значения уровней наиболее информативных аминокислот у пациентов, включенных в исследование (n = 212).

Figure. Mean levels of the most informative amino acids in patients included into the study (n = 212).

ракторного дистресс-синдрома, а низкий уровень аргинина связан с госпитальной смертностью. Снижение аргинина и цитруллина было связано со снижением потребления нутриентов. Основной причиной снижения цитруллина явилось, по-видимому, снижение его продукции энтероцитами [14, 17]. J.M.Rhoads et al. (2005) считают, что уровень цитруллина в крови может быть показателем для принятия клинических решений. Синтез этой непротеиногенной аминокислоты глутамина, глутамата и пролина происходит исключительно в кишечнике. Уровни цитруллина не зависят от индекса массы тела или клиренса креатинина. Уровень цитруллина коррелировал с абсорбцией липидов с чувствительностью 92% и специфичностью 90%, длиной кишечника и удельным весом потребляемых калорий [18]. В нашем исследовании его уровень статистически значимо был снижен у детей с пневмонией и с сепсисом.

У новорожденных I группы отмечен более низкий уровень цитруллина (Коэффициент Информативности = 0,64); орнитина (Коэффициент Информативности = 0,81) и аргинина (Коэффициент Информативности = 0,68), хотя у детей II группы их уровень был повышен. В этой же группе, по сравнению со здоровыми младенцами, были снижены уровни пролина (КК = 5,28), тирозина (КК = 1,79) и валина (КК = 1,63). У новорожденных с сепсисом значимо были снижены уровни аланина, аргинина, цитруллина, глицина и тирозина.

На рисунке показаны средние значения содержания в сыворотке крови наиболее информативных аминокислот.

Основная цель коррекции аминокислотных расстройств заключается в устранении дисбаланса между аминокислотами и продуктами их метаболизма во избежание накопления токсических веществ. В то же время управление метаболизмом должно соответствовать основным физиологиче-

ским потребностям, необходимым для роста и нормального развития.

Дальнейшие исследования расстройств аминокислотного гомеостаза будут способствовать улучшению результатов лечения сепсиса новорожденных [12, 19, 20].

Закключение

Содержание аминокислот в крови новорожденных – высокоинформативный показатель, который позволяет дифференцировать пациентов с локальной и генерализованной инфекцией.

Дисфункция метаболизма аминокислот является «ответом» на критическое состояние и сопровождается органной дисфункцией, снижением противомикробной резистентности, «срывом» системного гомеостаза, развитием анемии.

Скрининговые исследования содержания аминокислот в крови новорожденных позволят рано выявлять пациентов с высоким риском развития генерализованной формы инфекционного процесса и синдрома полиорганной недостаточности.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература/References

1. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr. 2017;171(10):e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
2. Zhu X, Meyers A, Long D, Ingram B, Liu T, Yoza BK, et al. Frontline Science: Monocytes sequentially rewire metabolism and bioenergetics during an acute inflammatory response. J Leukoc Biol. 2019;105(2):215-228. DOI: 10.1002/JLB.3HI0918-373R
3. Лекманов АУ. Достижения и проблемы педиатрической анестезиологии и интенсивной терапии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(2):34-43. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-34-43 / Lekmanov AU. Achievements and constraints of pediatric anesthesiology and intensive care. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2019;16(2):34-43. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-34-43 (In Russian).
4. Лейдерман ИН, Сивков ОГ. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы. М.: Екатеринбург. 2006. / Lejderman IN,

- Sivkov OG. Nutritivnaya podderzhka v hirurgicheskoy klinike. Standartnye algoritmy i protokoly. M.: Ekaterinburg Publ. 2006. (In Russian).
5. Xie W, Chen L, Sun J, Chen L, Kou Q. Metabonomics analysis of sepsis and non-infected SIRS patients based on mass spectrometry. *International journal of clinical and experimental medicine (Int J Clin Exp Med)*. 2019;12(5):5023-5032.
6. Harbeson D, Ben-Othman R, Amenogbe N, Kollmann TR. Outgrowing the Immaturity Myth: The Cost of Defending From Neonatal Infectious Disease. *Front Immunol*. 2018;9:1077. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01077
7. Mickiewicz B, Thompson GC, Blackwood J, Jenne CN, Winston BW, Vogel HJ, Jofe AR. Biomarker Phenotype for Early Diagnosis and Triage of Sepsis to the Pediatric Intensive Care Unit. *Scientific Reports*. 2018;8:16606. DOI: 10.1038/s41598-018-35000-7
8. Martin SL, Desai S, Nanavati R, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(12):1925-1930. DOI: 10.1080/14767058.2017.1421932
9. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179-188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8
10. Кульбак С. Теория информативности и статистика. М.: Наука, 1967. 408 с. / Kul'bak S. Teoriya informativnosti i statistika. M.: Nauka Publ. 1967. 408 s. (In Russian).
11. Williams KB, Held PK, Scott Schwoerer J. Neonatal Metabolic Crises: A Practical Approach. *Clin Perinatol*. 2020;47(1):155-170. DOI: 10.1016/j.clp.2019.10.003
12. Sandlers Y. Amino Acids Profiling for the Diagnosis of Metabolic Disorders. *Clinical Biochemistry-Fundamentals of Medical & Laboratory Science*. IntechOpen, 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84672
13. Janeiro P, Jotta R, Ramos R, et al. Follow-up of fatty acid β -oxidation disorders in expanded newborn screening era. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):387-394. DOI: 10.1007/s00431-018-03315-2
14. Ware LB, Magarik JA, Wickersham N, et al. 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
15. Lang CH, Frost RA. Differential effect of sepsis on ability of leucine and IGF-I to stimulate muscle translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(4):E721-E730. DOI: 10.1152/ajpendo.00132.2004
16. Morava E, Hogeveen M, De Vries M, Ruitenbeek W, de Boode WP, Smeitink J. Normal serum alanine concentration differentiates transient neonatal lactic acidemia from an inborn error of energy metabolism. *Biol Neonate*. 2006;90(3):207-209. DOI: 10.1159/000093590
17. Уголев АМ. Теория адекватного питания и трофология. Л.: Наука, 1991. 272 с. / Ugolev AM. Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya. L.: Nauka Publ. 1991. 272 p. (In Russian).
18. Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtman S, Taylor L, Maynor A, et al. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr*. 2005;146(4):542-547. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.027
19. Гизатуллин РХ, Миронов ПИ. Постпилорическая нутритивная поддержка в комплексном лечении сепсиса новорожденных. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015;12(3):9-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-3-9-14 / Gizatullin RK, Mironov PI. The postpyloric nutrition support in the comprehensive treatment of the neonatal sepsis. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2015;12(3):9-14. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-3-9-14 (In Russian).
20. Сатаев ВУ, Миронов ПИ, Мамлеев ИА, Гумеров АА. Роль эндовидеохирургических плановых вмешательств в исходах абдоминального сепсиса у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2013;3(1):22-27. / Sataev VU, Mironov PI, Mamleev IA, Gumerov AA. Role of planned interventions assisted surgery in the outcome of abdominal sepsis in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2013;3(1):22-27. (In Russian).

Информация о соавторах:

Илья Наумович Лейдерман, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова
Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
Телефон: +79221094722
E-mail: inl230970@gmail.com

Валерий Уралович Сатаев, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 223-8082

Владимир Григорьевич Алянгин, доктор медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 223-8082

Ринат Раисович Гизатуллин, ординатор кафедры неврологии Башкирского государственного медицинского университета
Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3
Телефон: (347) 248-2301

Information about co-authors:

Ilya N. Leiderman, MD, PhD, DSc, professor of the Department of anesthesiology and resuscitation V.A.Almazov National Medical Research Center
Address: 2 Akkuratov str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation
Phone: +79221094722
E-mail: inl230970@gmail.com

Valery U. Sataev, MD, PhD, DSc, professor of the Department of pediatric surgery Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 223-8082

Vladimir G. Alyangin, MD, PhD, DSc, associate Professor of the Department of pediatric surgery Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 223-8082

Rinat R. Gizatullin, resident of the Department of neurology Bashkir State Medical University
Address: 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation
Phone: (347) 248-2301