

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

МЕДИЦИНА
MEDICINE

УДК 616.94:[616.15.577.112.3]-085.246.9
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-457-465>

Поступило в редакцию 16.03.2020
Received 16.03.2020

Р. Э. Якубцевич¹, Н. В. Белявский², А. А. Глазев³, С. Д. Клиса³

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

²Гродненская областная клиническая больница, Гродно, Республика Беларусь

³Гродненский государственный университет имени Я. Купалы, Гродно, Республика Беларусь

**ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ
НА УРОВНИ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ**

(Представлено членом-корреспондентом Н. С. Сердюченко)

Аннотация. Недостатком методов экстракорпорального очищения крови (ЭОК) описывается возможное снижение концентрации в плазме крови ряда важных метаболитов. Нарушения обмена аминокислот при сепсисе проявляются расстройствами микроциркуляции, снижением иммунного ответа и увеличением смертности. *Цель исследования* – изучить влияние ЭОК на динамику уровней заменимых аминокислот в плазме крови у пациентов с сепсисом. *Материалы и методы:* отобраны 28 пациентов с диагнозом «сепсис», к которым применялись методы гемосорбции с различными сорбентами, плазмафильтрации, гемофильтрации. *Результаты.* У пациентов после гемосорбции сорбентом «Протеасосорб» установлено достоверное снижение уровней аспарагина, фосфоэтанолamina, пролина; α-аминомасляная кислота продемонстрировала достоверное повышение. У пациентов после гемофильтрации установлено достоверное снижение уровней в плазме орнитина, аспарагиновой кислоты, 3-метилгистидина, 1-метилгистидина. *Выводы.* Методы ЭОК оказывают значимое влияние на концентрации в плазме некоторых аминокислот.

Ключевые слова: заменимые аминокислоты, сепсис, гемосорбция, гемофильтрация, плазмафильтрация

Для цитирования. Влияние методов экстракорпоральной детоксикации на уровни заменимых аминокислот в плазме крови у пациентов с сепсисом / Р. Э. Якубцевич [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 4. – С. 457–465. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-457-465>

Ruslan E. Yakubtsevich¹, Nickolay V. Belyavsky², Anton A. Glazev³, Sergey D. Klisa³

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno Regional Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

³Yanka Kupala Grodno State University, Grodno, Republic of Belarus

**INFLUENCE OF THE EXTRACORPOREAL DETOXICATION METHODS ON THE LEVELS
OF NONESSENTIAL AMINO ACIDS IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH SEPSIS**

(Communicated by Corresponding Member Nikolay S. Serduchenko)

Abstract. Some disadvantages of the extracorporeal blood purification (EBP) methods as reducing plasma levels of different important metabolites are described. Disorders of amino acid metabolism in sepsis are manifested into microcirculation interruptions, a decreased immune response and an increased mortality. The aim of the study is to investigate the EBP influence on the levels of nonessential amino acids in the blood plasma of patients with sepsis. 28 patients diagnosed with “sepsis” were selected. Standard treatment protocols of plasma filtration, hemofiltration and hemadsorption with various sorbents were used. A significant decrease in the levels of asparagine, phosphoethanolamine, proline; α-aminobutyric acid showed a significant increase in these levels in patients who underwent “Proteasosorb” sorbent hemadsorption. A significant decrease in the levels of ornithine, aspartic acid, 3-methylhistidine, 1-methylhistidine in patients treated with hemofiltration was found. The EBP methods significantly influence the amino acid metabolism.

Keywords: aminoacids, sepsis, hemadsorption, hemofiltration, plasma filtration

For citation: Yakubtsevich R. E., Belyavsky N. V., Glazev A. A., Klisa S. D. Influence of the extracorporeal detoxication methods on the levels of nonessential amino acids in the blood plasma of patients with sepsis. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 4, pp. 457–465 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-4-457-465>

Введение. Одной из наиболее частых причин смерти в отделениях интенсивной терапии является сепсис [1]. В последнее время в лечении сепсиса широкое распространение получили методы экстракорпорального очищения крови (ЭОК) [2]. Однако данный вид терапии имеет свои достоинства и недостатки. Эффективное удаление цитокинов и бактериальных токсинов – вот основные преимущества применения методов ЭОК, которые позволяют уменьшить смертность пациентов с сепсисом и сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности. Присутствуют также и существенные недостатки: снижение плазменной концентрации антибактериальных препаратов и альбумина, уменьшение числа тромбоцитов, риск развития катетер-ассоциированных инфекций, повышенный риск кровотечения, а также нарушения водно-электролитного обмена. На практике эти факторы могут осложнять течение сепсиса [3].

Одним из наиболее важных компонентов обмена веществ в организме являются аминокислоты. Ими в значительной мере обеспечиваются необходимые пластические процессы и механизмы стабильного поддержания гомеостаза. Нарушения метаболизма, характеризующиеся повышением энергетических затрат в покое, отрицательным азотистым балансом, ускорением процессов катаболизма белков и жиров часто сопровождают течение сепсиса. Такие изменения обмена веществ неизбежно приводят к значительным колебаниям концентрации аминокислот в плазме крови [4; 5]. Возникающие впоследствии распад мышечной ткани и неэффективный иммунный ответ могут отсрочить выздоровление и увеличить летальность [6].

Известна также широкая роль аминокислот в патогенезе сепсиса. По существующим данным, лейцин, аланин, аспарагиновая кислота, фенилаланин, изолейцин, метионин, глутаминовая кислота, глутамин, тирозин в физиологических и супрафизиологических концентрациях ингибируют выделение кинуреновой кислоты [7], повышение содержания в крови которой приводит к гипофункции таких медиаторных систем, как глутаматергическая, холинэргическая, допаминергическая у пациентов с сепсисом, в результате чего нарастает тяжесть их состояния и снижается выживаемость [8; 9]. Аргинин и цитруллин участвуют в процессах продукции оксида азота (NO), поэтому поддержание физиологических концентраций их в плазме играет важную роль в обеспечении достаточного уровня тканевой микроциркуляции и эффективности иммунного ответа [10].

Учитывая значительную роль аминокислот в патогенезе сепсиса, нам представилось важным подробнее исследовать влияние методов ЭОК на изменение уровней заменимых аминокислот в плазме крови у пациентов с диагностированным сепсисом.

Цель исследования – изучить влияние методов ЭОК на динамику уровней заменимых аминокислот в плазме крови на фоне интенсивной терапии пациентов с сепсисом различной этиологии.

Материалы и методы исследования. Для анализа были отобраны 28 пациентов с наличием диагноза «сепсис» различной степени тяжести и этиологии (абдоминальный, панкреатогенный, урологический и др.). Диагноз выставлялся согласно критериям общества специалистов по сепсису разных лет [11–13], а также дополнительным маркерам сепсиса: С-реактивного белка, прокальцитонина (более 2 нг/мл), пресепсина (более 800 пг/мл). Содержание маркеров в крови определялось согласно общепринятым методикам. Были сформированы 5 групп пациентов согласно применяемым методам ЭОК: группа «ГС-ПС» (10 пациентов), в которой применялся стандартный протокол гемосорбции сорбентом «Протеазосорб», группа «ГС-ЛПС» (3 пациента), в которой использовался стандартный протокол гемосорбции с ЛПС-сорбентом, группа «ПФ» (4 пациента), где применялся стандартный протокол плазмофльтрации, группа «УС» (5 пациентов), где был использован стандартный протокол гемосорбции с угольным сорбентом и группа «ГФ» (6 пациентов), где был применен стандартный протокол продленной вено-венозной гемофльтрации. Все группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести, оцениваемой в баллах по шкале APACHE II и SOFA, и отличались лишь по виду проводимых процедур экстракорпоральной детоксикации. Исследовались уровни следующих аминокислот: цистеиновая кислота (CA), фосфосерин (PSer), аспарагиновая кислота (Asp), глутатион (GSH), глутаминовая кислота (Glu), аспарагин (Asn), серин (Ser), α -аминоадипиновая кислота (aAAA), глутамин (Gln), гистидин (His), глицин (Gly), 3-метилгистидин (MHis3), фосфоэтанолламин (PEA), 1-метилгистидин (MHis1), цитруллин (Ctr), β -аланин (bAla), аланин (Ala), таурин (Tau), β -амино-

масляная кислота (bABA), тирозин (Tyr), α -аминомасляная кислота (aABA), этаноламин (EA), цистатионин (Ctn), гидроксипролин (HPro), орнитин (Orn), пролин (Pro). Забор крови для исследования уровней аминокислот проводился дважды: до проведения процедуры ЭОК и непосредственно по ее окончании. Измерение уровня аминокислот в плазме крови осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на аппарате «Agilent 1100». Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного пакета Statistica 10. Поскольку в данных группах распределение признаков было отличным от нормального, величины выражались медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го перцентилей). При сравнении зависимых групп с распределением значений, отличных от нормального, использовался непараметрический метод – критерий Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных позволил получить следующие результаты (табл. 1–3): в группе «ГС-ПС» установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней аспарагина на 8 %, фосфоэтаноламина – на 33 %, пролина – на 43 %. α -аминомасляная кислота продемонстрировала достоверное повышение на 0,4 %. В группе «ГС-ЛПС» не удалось получить достоверных результатов. В группе «ПФ» также не получено достоверных данных, однако близкие к достоверным значения были замечены в снижении уровней α -аминоадипиновой кислоты на 33 %, α -аминомасляной кислоты – на 11 % и гидроксипролина – на 47 %. В группе «УС» достоверные значения также не были определены. В группе «ГФ» достоверными оказались снижения уровней в плазме орнитина на 45 %, аспарагиновой кислоты на 40 %, 3-метилгистидина на 55 % и 1-метилгистидина на 40 %. Тенденцию к снижению показали цистатионин, α -аминомасляная кислота. Возможным объяснением уменьшения уровней аминокислот в плазме в группе «ГС-ПС» может являться поглощение сорбентом протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, катепсин D, панкреатическая и нейтрофильная эластазы) [14] с дальнейшим снижением степени гидролиза тканевых белков и соответствующим понижением образования свободных аминокислот. Снижение общей активности протеолитических ферментов после гемосорбции должно отражаться на скорости деградации таких интерстициальных белков, как коллаген и эластин, которые богаты пролином. Подобным образом можно обосновать и причины снижения концентрации в плазме фосфоэтаноламина, который присутствует в составе клеточных мембран и эндоплазматического ретикула. Замедление процессов протеолиза предположительно тормозит клеточный аутолиз и высвобождение компонентов мембран [15]. Катепсин D, аспартатная эндопротеаза [16], которая содержится в лизосомах и играет важную роль в интрализосомальном гидролизе пептидов, а также в активации апоптоза нейтрофилов в момент завершения иммунного ответа, также поглощается протеазным сорбентом [17; 18]. Вполне вероятно, что пациенты с сепсисом, в силу своего иммунного статуса, чувствительны к изменению уровня катепсина D и в ответ на уменьшение его плазменной концентрации у них происходит увеличение объема биосинтеза данного фермента по механизму отрицательной обратной связи, для чего возникает необходимость в аспарагиновой кислоте, которая может быть получена в результате гидролиза аспарагина, это может объяснить достоверное снижение аспарагина в плазме крови. Однако уровень аспарагиновой кислоты не продемонстрировал схожего достоверного снижения в плазме крови, что, вероятнее всего, не может укладываться в данную гипотезу.

Наиболее вероятной причиной снижения уровня аминокислот в плазме крови для групп «ПФ» и «ГФ» может быть потеря аминокислот при фильтрации их с плазмой через полупроницаемую мембрану [19], однако в таком случае необъясним тот факт, что значимое достоверное снижение не наблюдалось у концентраций всех аминокислот. Также существуют данные о том, что 1-метилгистидин и 3-метилгистидин могут являться маркерами распада мышечной ткани [20]. При сепсисе из-за развивающегося цитокинового дисбаланса и окислительного стресса, а также под действием бактериальных патогенов, вполне вероятно инициация распада мышечной ткани [21]. Учитывая, что методы ЭОК эффективно выводят цитокины и бактериальные токсины [3], можно предположить, что интенсивность процессов рабдомиолиза снижается, в результате чего уменьшается концентрация в плазме 1-метилгистидина и 3-метилгистидина.

Таблица 1. Динамика уровней некоторых аминокислот в плазме (АК) крови пациентов с сепсисом, проходивших лечение с применением экстракорпоральных методов очистки крови

Table 1. Dynamics of some aminoacids (AA) plasma levels in patients with sepsis treated by extracorporeal blood purification methods

АК AA	Этап	ГС-ПС	ГС-ЛПС	ПФ	УС	ГФ
CA	До ЭОК	2,41 (2,22; 3,50)	2,07 (1,76; 2,39)	3,23 (2,07; 6,34)	2,02 (1,70; 2,15)	5,22 (4,43; 7,43)
	После ЭОК	2,65 (1,95; 3,54)	1,63(1,40; 1,87)	2,10 (1,59; 4,34)	1,76 (1,30; 2,21)	2,66 (2,21; 3,45)
	<i>p</i>	0,2	0,17	0,1	–	0,11
Pser	До ЭОК	1,76 (1,17; 2,74)	1,74 (1,34; 2,13)	1,99 (0,92; 3,00)	2,15 (2,01; 2,86)	1,87 (1,24; 3,84)
	После ЭОК	2,15 (0,90; 3,19)	0,85 (0,84; 1,68)	1,97 (0,94; 3,68)	2,40 (2,05; 2,48)	1,42 (1,09; 1,75)
	<i>p</i>	0,44	0,17	0,4	0,5	0,11
Asp	До ЭОК	11,15 (7,19; 12,62)	9,77 (8,81; 77,07)	8,06 (5,45; 10,67)	9,03 (8,48; 9,83)	14,92 (9,09; 23,55)
	После ЭОК	11,88 (8,68; 15,39)	8,52 (8,02; 14,04)	8,49 (8,14; 11,65)	9,59 (9,49; 11,24)	9,12* (5,94; 10,44)
	<i>p</i>	0,72	0,6	0,7	0,68	0,04
GSH	До ЭОК	5,32 (3,89; 6,99)	8,09 (8,09; 8,09)	8,87 (3,74; 14,69)	–	6,81 (5,88; 7,65)
	После ЭОК	4,66 (3,87; 7,14)	3,53 (2,03; 5,02)	11,34 (4,00; 18,80)	–	4,82 (4,71; 8,00)
	<i>p</i>	0,7	–	0,46	–	0,71
Glu	До ЭОК	250,98 (179,70; 357,90)	199,22 (145,50; 305,88)	139,84 (110,63; 239,51)	214,92 (186,43; 236,99)	303,17 (193,37; 432,64)
	После ЭОК	256,72 (190,86; 296,74)	173,54 (172,68; 188,67)	140,64 (108,03; 227,35)	228,90 (191,28; 262,01)	196,39 (158,67; 268,83)
	<i>p</i>	0,38	0,59	0,46	0,68	0,24
Asn	До ЭОК	48,36 (34,98; 61,08)	44,68 (27,39; 71,58)	26,90 (24,39; 44,20)	40,97 (36,76; 41,91)	55,64 (47,71; 77,01)
	После ЭОК	44,00* (28,14; 55,46)	37,82 (29,20; 41,70)	26,57 (15,49; 42,05)	41,93 (36,74; 44,50)	50,79 (33,31; 62,07)
	<i>p</i>	0,02	0,28	0,27	0,68	0,34
Ser	До ЭОК	89,84 (70,89; 94,59)	96,23 (58,62; 307,20)	70,82 (56,61; 91,63)	83,99 (81,08; 88,04)	93,67 (67,76; 147,90)
	После ЭОК	81,75 (63,54; 84,99)	89,04 (79,06; 127,83)	71,73 (62,93; 82,10)	79,87 (76,69; 119,48)	93,08 (72,16; 103,13)
	<i>p</i>	0,09	0,59	1	0,68	0,46
аААА	До ЭОК	14,14 (9,58; 16,28)	9,31 (4,91; 16,96)	7,46 (5,33; 10,56)	12,21 (11,74; 28,18)	15,52 (12,26; 17,92)
	После ЭОК	11,14 (9,53; 14,66)	4,58 (3,47; 9,72)	5,01 (3,47; 9,168)	11,45 (10,11; 17,68)	9,83 (4,26; 10,86)
	<i>p</i>	0,09	0,1	0,06	0,22	0,24
Gln	До ЭОК	647,67 (358,05; 937,40)	236,60 (169,18; 934,98)	555,61 (508,57; 641,86)	178,04 (163,93; 560,68)	504,48 (373,55; 680,05)
	После ЭОК	528,04 (358,11; 801,83)	186,06 (159,99; 691,05)	565,64 (455,09; 614,33)	259,16 (156,17; 430,37)	546,25 (307,85; 885,14)
	<i>p</i>	0,11	0,1	0,27	0,22	0,6

Примечания: * – достоверность отличия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона).

Note: * – the significance of the indicator difference in comparison to the initial one for the selected group (Wilcoxon group).

Т а б л и ц а 2. Динамика уровней некоторых аминокислот (АК) в плазме крови
 T a b l e 2. Dynamics of some aminoacids (AA) plasma levels in patients with sepsis treated by extracorporeal blood purification methods

АК AA	Этап	ГС-ЛПС		МС (25 %, 75 %) (мкмоль/л)	УС	ГФ
		ГС-ЛПС	ПФ			
His	До ЭОК	50,46 (41,80; 58,24)	39,00 (36,56; 58,48)	44,24 (35,15; 53,67)	38,03 (32,62; 43,13)	55,31 (53,82; 59,78)
	После ЭОК	47,76 (41,17; 57,13)	36,27 (30,00; 42,33)	41,91 (35,09; 47,29)	35,23 (35,23; 36,66)	42,81 (33,73; 52,50)
	<i>p</i>	0,2	0,1	0,27	0,5	0,34
Gly	До ЭОК	249,43 (154,90; 302,47)	201,36 (138,82; 542,70)	184,80 (140,26; 289,30)	167,42 (160,69; 193,57)	284,37 (220,71; 515,20)
	После ЭОК	230,79 (174,36; 277,85)	194,22 (158,78; 403,31)	191,09 (146,16; 285,01)	165,40 (150,78; 276,64)	231,87 (196,87; 241,52)
	<i>p</i>	0,6	0,59	0,71	0,89	0,6
Mhis-3	До ЭОК	1,79 (1,13; 2,78)	0,96 (0,95; 0,97)	2,76 (2,02; 3,50)	1,37 (1,26; 1,56)	6,91 (6,19; 8,66)
	После ЭОК	1,50 (1,24; 2,68)	0,78 (0,70; 0,86)	2,38 (1,05; 3,71)	1,15 (1,15; 1,27)	3,10* (3,01; 5,17)
	<i>p</i>	0,2	0,18	0,65	0,5	0,04
PEA	До ЭОК	3,06 (1,56; 8,61)	2,90 (1,48; 4,32)	2,36 (1,83; 2,86)	1,59 (1,51; 1,66)	3,50 (3,18; 3,69)
	После ЭОК	2,07* (1,63; 4,53)	2,57 (1,17; 4,08)	1,95 (1,20; 2,27)	1,47 (1,32; 1,63)	2,96 (1,76; 3,26)
	<i>p</i>	0,04	0,65	0,7	–	0,5
Mhis-1	До ЭОК	6,64 (4,69; 8,55)	3,29 (3,09; 4,10)	7,92 (4,63; 14,95)	3,42 (2,30; 3,51)	10,05 (4,45; 17,71)
	После ЭОК	6,81 (4,99; 9,44)	2,78 (2,69; 3,38)	6,62 (4,37; 13,91)	3,26 (3,03; 3,53)	5,91* (2,03; 7,99)
	<i>p</i>	0,7	0,1	0,46	0,5	0,02
Ctr	До ЭОК	16,17 (13,40; 17,81)	6,87 (4,54; 20,58)	11,02 (9,36; 12,79)	18,41 (16,68; 19,20)	22,77 (11,41; 25,12)
	После ЭОК	16,00 (13,56; 20,16)	6,03 (4,91; 15,09)	11,40 (10,00; 12,91)	16,29 (16,27; 18,44)	12,80 (11,07; 14,51)
	<i>p</i>	0,1	0,28	0,144	0,5	0,11
bAla	До ЭОК	9,71 (9,71; 9,71)	3,85 (3,85; 3,85)	32,23 (32,23; 32,23)	5,30 (4,05; 6,55)	–
	После ЭОК	14,65 (8,15; 21,15)	2,93 (2,93; 2,93)	33,62 (33,62; 33,62)	5,18 (2,99; 5,57)	–
	<i>p</i>	–	–	–	0,18	–
Ala	До ЭОК	288,69 (230,81; 475,48)	276,30 (225,68; 513,14)	159,75 (115,71; 239,39)	212,95 (203,44; 242,40)	344,09 (321,05; 509,91)
	После ЭОК	297,4 (263,60; 412,76)	255,01 (196,33; 262,64)	163,22 (139,93; 220,81)	243,48 (193,59; 247,22)	368,60 (290,58; 469,34)
	<i>p</i>	0,5	0,28	0,7	0,68	0,9
Tau	До ЭОК	70,30 (53,6; 124,02)	116,03 (88,30; 176,25)	71,78 (48,42; 129,57)	65,16 (59,12; 70,54)	92,36 (47,79; 198,14)
	После ЭОК	64,60 (41,13; 98,94)	107,29 (89,60; 124,53)	73,89 (39,81; 105,40)	56,50 (54,41; 57,35)	156,37 (65,80; 183,33)
	<i>p</i>	0,16	0,59	0,4	0,22	0,9

Пр и м е ч а н и е: * – достоверность отличия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона).
 Note: * – the significance of the indicator difference in comparison to the initial one for the selected group (Wilcoxon group).

Таблица 3. Динамика уровней некоторых аминокислот (АК) в плазме крови
 Table 3. Dynamics of some aminoacids (AA) plasma levels in patients with sepsis treated by extracorporeal blood purification methods

АК AA	Этап	ГС-ПС	ГС-ЛПС	Ме (25%, 75%) (мкмоль/л)		УС	ГФ
				ГФ	УС		
bABA	До ЭОК	2,36 (2,04; 3,07)	1,96 (1,42; 2,10)	6,59 (1,47; 22,16)	1,94 (1,93; 2,10)	4,74 (2,55; 6,00)	
	После ЭОК	2,99 (1,52; 3,6)	1,36 (1,13; 1,80)	6,40 (1,30; 23,07)	1,98 (1,63; 1,99)	2,46 (1,55; 4,42)	
	<i>p</i>	0,44	0,28	0,46	0,34	0,6	
Tyr	До ЭОК	66,78 (47,84; 83,2)	58,99 (33,22; 67,63)	50,00 (33,57; 71,22)	63,51 (58,92; 64,57)	64,23 (56,66; 83,40)	
	После ЭОК	57,12 (36,38; 79,29)	41,82 (36,72; 51,64)	44,85 (32,54; 71,17)	61,81 (56,93; 73,71)	61,66 (47,05; 72,79)	
	<i>p</i>	0,09	0,28	0,71	0,5	0,46	
aABA	До ЭОК	20,33 (10,08; 29,97)	38,96 (35,93; 44,72)	27,80 (9,55; 46,53)	62,82 (33,34; 68,97)	17,73 (12,96; 21,28)	
	После ЭОК	20,42* (11,95; 24,67)	27,64 (24,13; 40,35)	24,40 (7,17; 42,00)	25,76 (23,36; 80,32)	9,32 (8,94; 14,51)	
	<i>p</i>	0,04	0,28	0,06	0,5	0,07	
EA	До ЭОК	10,35 (7,98; 40,08)	9,03 (5,81; 14,16)	13,34 (6,25; 47,50)	6,79 (6,59; 8,05)	15,71 (6,68; 71,66)	
	После ЭОК	9,15 (8,02; 35,21)	8,57 (5,37; 8,61)	11,90 (5,22; 48,55)	7,29 (5,76; 7,30)	9,86 (7,40; 25,50)	
	<i>p</i>	0,2	0,1	0,71	0,34	0,6	
Ctn	До ЭОК	8,22 (5,94; 13,01)	6,93 (6,07; 7,41)	11,91 (5,00; 21,56)	6,13 (5,69; 7,90)	13,12 (8,13; 19,66)	
	После ЭОК	8,22 (6,50; 10,17)	4,59 (2,75; 5,24)	4,57 (3,15; 12,81)	5,60 (3,95; 6,29)	7,44 (5,22; 15,39)	
	<i>p</i>	0,17	0,1	0,46	0,22	0,07	
Hpro	До ЭОК	17,85 (9,35; 21,42)	11,13 (9,52; 11,24)	18,60 (13,52; 22,03)	10,61 (8,37; 10,67)	21,22 (13,28; 23,90)	
	После ЭОК	11,51 (8,92; 17,34)	7,60 (6,57; 13,49)	9,79 (8,23; 11,15)	8,43 (7,33; 9,50)	17,18 (16,20; 20,43)	
	<i>p</i>	0,09	0,59	0,06	0,68	0,91	
Orn	До ЭОК	118,74 (51,83; 230,53)	640,79 (73,89; 669,42)	89,20 (51,84; 214,43)	732,68 (580,12; 797,58)	195,72 (62,80; 396,95)	
	После ЭОК	86,37 (42,79; 239,26)	444,59 (37,11; 716,11)	91,45 (51,87; 216,24)	714,96 (564,95; 726,51)	108,19* (38,57; 133,97)	
	<i>p</i>	0,9	0,59	I	0,14	0,028	
Pro	До ЭОК	166,58 (58,54; 224,66)	77,14 (57,89; 114,37)	97,85 (59,25; 156,39)	47,60 (41,13; 60,16)	191,53 (134,98; 292,86)	
	После ЭОК	93,02* (38,86; 143,06)	90,99 (69,36; 96,85)	73,86 (52,65; 94,27)	37,46 (32,34; 39,56)	144,53 (127,04; 191,91)	
	<i>p</i>	0,01	I	0,14	0,34	0,60	

Примечания: * – достоверность отличия показателя по сравнению с исходным для своей группы (критерий Вилкоксона).
 Note: * – the significance of the indicator difference in comparison to the initial one for the selected group (Wilcoxon group).

Заключение. Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что все методы ЭОК, используемые нами в комплексном лечении сепсиса, так или иначе понижают уровни аминокислот в плазме. Данный эффект предположительно обоснован снижением содержания в крови медиаторов воспаления и бактериальных токсинов, уменьшением степени сепсис-индуцированной деструкции тканей, с последующим сокращением высвобождения аминокислот, что может свидетельствовать об эффективности применения методов ЭОК в комплексной терапии сепсиса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lee, J. M. Clinical year in review 2014: critical care medicine / J. M. Lee, H. B. Lee // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. – 2014. – Vol. 77, N 1. – P. 6–12. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.77.1.6>
2. Rimmelé, T. Clinical review: blood purification for sepsis / T. Rimmelé, J. A. Kellum // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, N 1. – Art. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>
3. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls / G. Ankawi [et al.] // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, N 1. – Art. 262. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>
4. Michie, H. R. Metabolism of sepsis and multiple organ failure / H. R. Michie // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, N 4. – P. 460–464. <https://doi.org/10.1007/s002689900072>
5. Druml, W. Amino acid kinetics in patients with sepsis / W. Druml, G. Heinzl, G. Kleinberger // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Vol. 73, N 5. – P. 908–913. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.5.908>
6. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism / G. Biolo [et al.] // *Nutrition*. – 1997. – Vol. 13, N 9. – P. 52S–57S. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)83044-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(97)83044-4)
7. Amino acids inhibit kynurenic acid formation via suppression of kynurenine uptake or kynurenine acid synthesis in rat brain *in vitro* / A. Sekine [et al.] // *SpringerPlus*. – 2015. – Vol. 4. – Art. 48. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0826-9>
8. Early activation of the kynurenine pathway predicts early death and long-term outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest / G. Ristagno [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. e001094. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001094>
9. New prospects for antipsychotic treatment – the role of the kynurenine pathway / H. Karakula-Juchnowicz [et al.] // *Psychiatr. Pol.* – 2014. – Vol. 48, N 6. – P. 1167–1177. <https://doi.org/10.12740/PP/25520>
10. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis. / K. A. Wijnands [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 1426–1463. <https://doi.org/10.3390/nu7031426>
11. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
12. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R. C. Bone [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, N 6. – P. 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
13. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference / M. M. Levy [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, N 4. – P. 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b>
14. Биоспецифические гемосорбенты. Успехи и проблемы / В. В. Кирковский [и др.] // *НМП*. – 2016. – № 2. – С. 16–19.
15. Patel, D. Ethanolamine and phosphatidylethanolamine: partners in health and disease / D. Patel, S. N. Witt // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2017. – Art. ID 4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>
16. Diment, S. Cleavage of parathyroid hormone in macrophage endosomes illustrates a novel pathway for intracellular processing of proteins / S. Diment, K. J. Martin, P. D. Stahl // *J. Biol. Chem.* – 1989. – Vol. 264, N 23. – P. 13403–13406.
17. Barrett, A. J. Cathepsin D: the lysosomal aspartic proteinase / A. J. Barrett // *Ciba Found Symp.* – 1979. – Vol. 75. – P. 37–50. <https://doi.org/10.1002/9780470720585.ch3>
18. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation / S. Conus [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205, N 3. – P. 685–698. <https://doi.org/10.1084/jem.20072152>
19. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis / N. J. Maxvold [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, N 4. – P. 1161–1165. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00041>
20. Identification of 1- and 3-methylhistidine as biomarkers of skeletal muscle toxicity by nuclear magnetic resonance-based metabolic profiling / N. Aranibar [et al.] // *Annal. Biochem.* – 2011. – Vol. 410, N 1. – P. 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2010.11.023>
21. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis / A. Betrosian [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1999. – Vol. 25, N 5. – P. 469–474. <https://doi.org/10.1007/s001340050882>

References

1. Lee J. M., Lee H. B. Clinical year in review 2014: critical care medicine. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* (Seoul), 2014, vol. 77, no. 1, pp. 6–12. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.77.1.6>
2. Rimmelé T., Kellum J. A. Clinical review: blood purification for sepsis. *Critical Care*, 2011, vol. 15, no. 1, art. 205. <https://doi.org/10.1186/cc9411>
3. Ankawi G., Neri M., Zhang J., Breglia A., Ricci Z., Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Critical Care*, 2018, vol. 22, no. 1, art. 262. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2181-z>
4. Michie H. R. Metabolism of sepsis and multiple organ failure. *World Journal of Surgery*, 1996, vol. 20, no. 4, pp. 460–464. <https://doi.org/10.1007/s002689900072>
5. Druml W., Heinzl G., Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2001, vol. 73, no. 5, pp. 908–913. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.5.908>
6. Biolo G., Toigo G., Ciocchi B., Situlin R., Iscra F., Gullo A., Guarneri G. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition*, 1997, vol. 13, no. 9, suppl. 1, pp. 52S–57S. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)83044-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(97)83044-4)
7. Sekine A., Okamoto M., Kanatani Y., Sano M., Shibata K., Fukuwatari T. Amino acids inhibit kynurenic acid formation via suppression of kynurenine uptake or kynurenic acid synthesis in rat brain *in vitro*. *Springer Plus*, 2015, vol. 4, art. 48. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-0826-9>
8. Ristagno G., Latini R., Vaahersalo J., Masson S., Kurola J., Varpula T., Lucchetti J., Fracasso C., Guiso G., Montanelli A., Barlera S., Gobbi M., Tiainen M., Pettilä V., Skrifvars M. B., the FINNRESUSCI Investigators. Early activation of the kynurenine pathway predicts early death and long-term outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Journal of the American Heart Association*, 2014, vol. 3, no. 4, p. e001094. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001094>
9. Karakula-Juchnowicz H., Flis M., Szymona K., Kuczyńska M., Stelmach E., Kowal-Popczak A. New prospects for antipsychotic treatment – the role of the kynurenine pathway. *Psychiatria Polska*, 2014, vol. 48, no. 6, pp. 1167–1177. <https://doi.org/10.12740/PP/25520>
10. Wijnands K. A., Castermans T. M., Hommen M. P., Meesters D. M., Poeze M. Arginine and citrulline and the immune response in sepsis. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 1426–1463. <https://doi.org/10.3390/nu7031426>
11. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S. M., Sevransky J. E., Sprung Ch. L., Douglas I. S., Jaeschke R., Osborn T. M., Nunnally M. E., Townsend S. R., Reinhart K., Kleinpell R. M., Angus D. C., Deutschman C. S., Machado F. R., Rubenfeld G. D., Webb S. A., Beale R. J., Vincent J.-L., Moreno R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 2013, vol. 41, no. 2, pp. 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
12. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B., Dellinger R. P., Fein A. M., Knaus W. A., Schein R. M., Sibbald W. J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992, vol. 101, no. 6, pp. 1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
13. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S. M., Vincent J. L., Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Critical Care Medicine*, 2003, vol. 31, no. 4, pp. 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b>
14. Kirkovskii V. V., Kolesnikova I. G., Lobacheva G. A., Sedelkina E. L. Biospecific hemosorbents. The successes and problems. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care*, 2016, no. 2, pp. 16–19 (in Russian).
15. Patel D., Witt S. N. Ethanolamine and phosphatidylethanolamine: partners in health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, art. 4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>
16. Diment S., Martin K. J., Stahl P. D. Cleavage of parathyroid hormone in macrophage endosomes illustrates a novel pathway for intracellular processing of proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 1989, vol. 264, no. 23, pp. 13403–13406.
17. Barrett A. J. Cathepsin D: the lysosomal aspartic proteinase. *Ciba Foundation Symposium*, 1979, no. 75, pp. 37–50. <https://doi.org/10.1002/9780470720585.ch3>
18. Conus S., Perozzo R., Reinheckel T., Peters C., Scapozza L., Yousefi S., Simon H. U. Caspase-8 is activated by cathepsin D initiating neutrophil apoptosis during the resolution of inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, 2008, vol. 205, no. 3, pp. 685–698. <https://doi.org/10.1084/jem.20072152>
19. Maxvold N. J., Smoyer W. E., Custer J. R., Bunchman T. E. Amino acid loss and nitrogen balance in critically ill children with acute renal failure: a prospective comparison between classic hemofiltration and hemofiltration with dialysis. *Critical Care Medicine*, 2000, vol. 28, no. 4, pp. 1161–1165. <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00041>
20. Aranibar N., Vassallo J. D., Rathmacher J., Stryker S., Zhang Y., Dai J., Janovitz E. B., Robertson D., Reily M., Lowe-Krentz L., Lehman-McKeeman L. Identification of 1- and 3-methylhistidine as biomarkers of skeletal muscle toxicity by nuclear magnetic resonance-based metabolic profiling. *Analytical Biochemistry*, 2011, vol. 410, no. 1, pp. 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2010.11.023>
21. Betrosian A., Thireos E., Kofinas G., Balla M., Papanikolaou M., Georgiadis G. Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Medicine*, 1999, vol. 25, no. 5, pp. 469–474. <https://doi.org/10.1007/s001340050882>

Информация об авторах

Якубцевич Руслан Эдуардович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: jackruslan@tut.by. ORCID: 0000-0002-8699-8216.

Белявский Николай Викторович – врач анестезиолог-реаниматолог. Гродненская областная клиническая больница (Бульвар Ленинского комсомола, 52, 230030, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: neurogames@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0452-8876.

Глазев Антон Анатольевич – канд. биол. наук, заместитель проректора. Гродненский государственный университет им. Я. Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: anton.glazev@rambler.ru.

Клиса Сергей Дмитриевич – мл. науч. сотрудник. Гродненский государственный университет им. Я. Купалы (ул. Ожешко, 22, 230023, Гродно, Республика Беларусь). E-mail: siarogyk@mail.ru.

Information about the authors

Yakubtsevich Ruslan E. – D. Sc. (Medicine), Associate professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: jackruslan@tut.by. ORCID: 0000-0002-8699-8216.

Belyavsky Nikolay V. – Anesthesiologist-reanimatologist. Grodno Regional Clinical Hospital (52, Leninsky Komsomol Boulevard, 230030, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: neurogames@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0452-8876.

Glazev Anton A. – Ph. D. (Biology), Deputy Vice-Rector. Yanka Kupala Grodno State University (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: anton.glazev@rambler.ru.

Klisa Sergey D. – Junior researcher. Yanka Kupala Grodno State University (22, Ozheshko Str., 230023, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: siarogyk@mail.ru.