

<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-35-42>



Цитруллин как биомаркер развития синдрома короткой кишки у детей

Мараховский К. Ю.¹, Свирский А. А.¹, Махлин А. М.¹, Шмелёва Н. Д.¹, Куваева З. И.², Корзюк Е. Б.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской хирургии; просп. Независимости, 64, г. Минск, Республика Беларусь, 220013

² Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси; ул. Сурганова 13, г. Минск, Республика Беларусь, 220072

Резюме

Цель исследования. Определить диагностическую значимость уровня цитруллина в крови при оценке развития синдрома короткой кишки (СКК) у детей в возрасте до 5 лет. Определить уровень цитруллина в крови у детей разных возрастных групп. **Методы.** В исследуемую группу (N=31) включены дети в возрасте до 5 лет, перенесшие резекцию тонкой или тонкой и толстой кишки, с наличием клинических признаков СКК (15 детей) и без них (16 детей). В контрольную группу вошли дети, не оперированные на желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), без врождённых пороков развития и клинических признаков энтеропатии (N=42). Для определения уровня цитруллина использовался метод высокоэффективной колоночной жидкостной хроматографии под давлением. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы MedCalc® version 18.11.3.

Результаты. Среднее значение уровня цитруллина в крови у детей в исследуемой группе составило – 28,9 мкмоль/л (95% ДИ 23,2–34,6), в контрольной группе – 30,5 мкмоль/л (95% ДИ 25,9–35,1). Получены достоверные данные взаимосвязи между уровнем цитруллина в крови и возрастом ребенка, как в группе оперированных, так и не оперированных детей. Отношение шансов определения содержания цитруллина в крови ниже 24,4 мкмоль/л при развитии клинической картины СКК и составило – 4,08 $p < 0,05$. Дополнительное применение ROC анализа подтверждает наличие взаимосвязи между уровнем цитруллина и наличием или отсутствием клинических признаков СКК со специфичностью – 100% и чувствительностью – 43%; площадь под кривой (категориальная переменная наличия или отсутствия СКК) – 0,746 $p = 0,005$. **Заключение.** Определение сывороточного цитруллина в качестве диагностического признака развития синдрома короткой кишки у детей в возрасте до 5 лет показало низкую чувствительность, но высокую специфичность. Таким образом, показатель уровня цитруллина в крови можно использовать в качестве биомаркера для диагностики СКК, а также для детализации течения СКК и определения риска развития тяжелых форм данной патологии у детей в возрасте до 5 лет.

Ключевые слова: цитруллин, тонкая кишка, резекция, синдром короткой кишки, дети

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мараховский К. Ю., Свирский А. А., Махлин А. М., Шмелёва Н. Д., Куваева З. И., Корзюк Е. Б. Цитруллин как биомаркер развития синдрома короткой кишки у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2019;9(4):35–42 <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-35-42>

Citrulline as a biomarker of short bowel syndrome in children

Kirjll Y. Marakhouski¹, Aliaksandr A. Svirsky¹, Alexander M. Makhlin¹, Natallia D. Shmeleva¹, Zoya I. Kuvaeva², Ekaterina B. Korzuk²

¹ Republican scientific and practical center of pediatric surgery; Nezavisimosti ave., 64, Minsk, Belarus, 220013

² Institute of physical and organic chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus; Surganova, 13, Minsk, Belarus, 220072

Abstract

Purpose. To determine the diagnostic significance of blood citrulline level when estimating the short bowel syndrome (SBS) in children under 5 years old. To determine the blood citrulline level in children of different age. **Methods.** The examined group (N=31) included children under 5 who underwent small or small and large intestine resection and developed (15 children) or not developed (16 children) clinical signs of SBS. The control group included children who underwent no surgery on the GIT and had no congenital malformations and clinical signs of enteropathy (N=42). To determine the level of citrulline, overpressured high performance liquid column chromatography was used. Statistical analysis of the results was done with MedCalc® version 18.11.3. **Results.** Mean level of blood citrulline is 28.9 $\mu\text{mol/l}$ in the examined group (95% CI 23.2–34.6) and 30.5 $\mu\text{mol/l}$ in the control group (95% CI 25.0–35.1). Reliable data of the ratio between blood level citrulline and age of the child were obtained both among operated and non-operated children. The odds ratio of determining citrulline in blood was below 24.4 $\mu\text{mol/l}$ in development of SBS clinical picture and amounted to 4.08 $p < 0,05$. Additional use of ROC analysis confirms the presence of interrelation between citrulline level and absence or presence of SBS clinical signs with 100% specificity and 43% sensitivity. The area under curve (categorical variable showing whether SBS is present or lacking) is 0,746, $p = 0,005$. **Conclusion.** Determination of serum citrulline as a diagnostic marker of short bowel syndrome in children under 5 found low sensitivity but high specificity. Thus, blood citrulline index can be used as a biomarker to diagnose SBS, to describe the course of SBS in detail and determine the risk of severe forms of this pathology in children under 5.

Key words: citrulline, small intestine, resection, short bowel syndrome, children

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kirjll Y. Marakhouski, Aliaksandr A. Svirsky, Alexander M. Makhlin, Natallia D. Shmeleva, Zoya I. Kuvaeva, Ekaterina B. Korzuk Citrulline as a biomarker of short bowel syndrome in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2019;9(4):35–42
<https://doi.org/10.30946/2219-4061-2019-9-4-35-42>

Введение

Синдром короткой кишки (СКК) – патологическое состояние, возникающее после обширной резекции тонкой кишки. В случае развития клинически выраженной формы у детей данная патология может иметь крайне неблагоприятный прогноз. Уровень летальности при СКК у детей составляет от 25 до 40% [1]. При изучении методов диагностики и лечения СКК у детей были выявлены такие недостатки, как отсутствие согласованности и единого подхода в определении фаз, степени тяжести и прогноза заболевания [2,3,4]. Таким образом, проблемы данной патологии у детей приобретают всё большую актуальность и требуют пристального внимания.

Основным фактором, определяющим как развитие СКК, так и степень его тяжести, является длина резидуальной части кишечника. Безусловно, существует критическое значение остаточной длины кишечника, которое сопряжено с невозможностью развития компенсаторной адаптации кишечника. Крайняя форма декомпенсации реализуется в виде кишечной и полиорганной недостаточности, что и определяет летальность при СКК. Однако у детей резидуальная часть тонкой кишки сохраняет возможность адаптации как «прямой», так и связанной с ее последующим ростом, даже в случае обширных резекций [5].

Изучению влияния длины резидуальной кишки у детей на прогноз развития патологии уде-

лялось и уделяется много внимания. Wilmoг еще в 1972 году приводил данные о том, что длина менее 40 см без сохраненного илеоцекального клапана может оказаться причиной летального исхода [6]. Исследования, опубликованные в 2000х, так же отмечают высокий уровень выживаемости при остаточной длине кишки более 38–40 см [7,8]. Остаточная длина кишки измерялась различными способами, например Sprengel с соавторами использовал способ оценки в процентах от должной. Длина кишки менее 10% демонстрировала относительный риск (ОР) летального исхода 5,7 $p=0,003$ [9]. Вопрос оценки скорости роста резидуальной части кишки является краеугольным для прогноза течения СКК.

Говоря об СКК нельзя избежать термина «кишечная недостаточность», который наиболее полно отражает комплекс патологических изменений, происходящих в резидуальном участке тонкой кишки и общем состоянии пациента [10].

Научные исследования последних десятилетий были сконцентрированы на поиске биологических маркеров, позволяющих прогнозировать тяжесть течения «кишечной недостаточности» и оценивать рост функциональной массы энтероцитов при СКК у детей. Одним из таких биомаркеров является цитруллин – непротеиногенная аминокислота, которая участвует в аргининовом цикле и синтезируется в организме человека преимущественно в энтероцитах [11]. Доказано, что цитруллин является маркером кишечной недостаточности [12]. В 2018 году опубликованы результаты мета-анализа, проведенного в отношении значений содержания цитрулина в сыворотке крови человека при различной патологии тонкой кишки [13]. В качестве возможной патологии, при которой цитруллин может являться показателем выраженности поражения тонкой кишки рассматривают: болезнь Крона, некротизирующий энтероколит новорожденных, энтеропатии, связанные с развитием атрофии тонкой кишки, а также состояние тонкокишечного трансплантата [14,15]. Некоторые авторы считают, что показатели содержания цитрулина крови можно использовать для детализации синдрома короткой кишки. У взрослых пациентов при СКК в качестве предиктора отказа от парентерального питания возможно использование отсекающего значения цитрулина выше 20 мкмоль/л с чувствительностью 94% и специфичностью 67% [13]. Тем не менее, в литературе нет достаточных сведений

о возрастных изменениях уровня цитрулина, хотя изначально считается, что он должен различаться у взрослых и детей [16], особенно у новорожденных и детей в возрасте до 1 года за счет увеличения количества энтероцитов.

Цели исследования:

- определить уровень цитрулина в контрольной группе, выяснить изменяется ли уровень цитрулина в зависимости от возраста ребенка в этой группе;
- определить уровень цитрулина в исследуемой группе, выяснить, влияет ли резекция тонкой или тонкой и толстой кишки у ребенка на уровень цитрулина в крови;
- сравнить уровни цитрулина в крови у здоровых и у оперированных детей как с клиническими признаками СКК, так и без СКК.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, с одобрением протокола исследования этическим комитетом РНПЦ детской хирургии.

Из 73 пациентов в возрасте до 5 лет, родители которых подписали информированное согласие на участие их ребенка в исследовании, были сформированы две группы (исследуемая и контрольная). Критерием исключения в обеих группах было наличие системных заболеваний воспалительного характера.

Исследуемая группа (А) состояла из 31 пациента в возрасте до 5 лет, перенесшего резекцию тонкой или тонкой и толстой кишки. Время после операции до взятия анализа крови на цитруллин не должно было превышать 2 года. В дальнейшем эта группа была разделена на две подгруппы (А1 и А2) по признаку наличия или отсутствия клинической картины СКК. В подгруппу А1 были включены 15 оперированных пациентов с признаками СКК. Клиническими критериями, позволяющими предполагать диагноз СКК, были: отсутствие набора массы тела ребенка, наличие остаточного объема после кормления гидролизованной смесью более 25% или сброса жидкости по естественным или искусственно сформированным отверстиям ЖКТ более 50%, рассчитанных от объема энтерального кормления. В подгруппу А2 были включены 16 оперированных детей без признаков СКК.

Таблица 1. Показатели уровня цитруллина у пациентов в группе А и группе В**Table 1.** Citrulline level in group A and group B

Показатель сравнения	Группа оперированных (А) n = 31 (дев. – 16 / мал. – 15)	Группа не оперированных (В) n = 42 (дев. – 17 / мал. – 25)	
Возраст в днях	199,1 95% ДИ 105,3–292,9	63,3 95% ДИ 5,1–131,7	P<0,01
Уровень цитруллина крови в мкмол/л	28,9 95% ДИ 23,2–34,6	30,5 95% ДИ 25,9–35,1	P>0,05

В группу А включались дети, как оперированные в недавнем времени (5–15 дней), в таком случае анализ крови на цитруллин брался на 7–10 сутки после операции, так и оперированные в течение 2 лет – стомированные или с ранним закрытием стомы – в этом случае анализ крови на цитруллин брался в период обращения в РНПЦ детской хирургии.

Контрольная группа (В) была сформирована из 42 пациентов в возрасте до 5 лет без оперативного вмешательства на ЖКТ, без врождённых пороков развития и клинических признаков энтеропатии.

Для определения цитруллина использовали метод высокоэффективной колоночной жидкостной хроматографии под давлением. Образцы сыворотки крови после осаждения белков и отделения осадка центрифугированием переводили во флуоресцирующие производные и затем подвергали разделению на хроматографической колонке с последующей регистрацией флуориметрическим детектором. Использовался хроматограф жидкостной «Agilent 1100», оборудованный дегазатором, четырехканальным градиентным насосом, автосамплером, термостатом колонок, флуориметрическим детектором, системой регистрации, обработки и хранения информации ChemStation. Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы MedCalc® version 18.11.3 Copyright 1993–2019©.

Результаты

За период с 2015 по 2018 год у 73 пациентов детского возраста (группа А и группа В) было проведено 85 определений уровня цитруллина в крови. Результаты определений представлены в Таблице 1.

Этиологическими причинами резекции тонкой или тонкой и толстой кишки у детей (группа А) были следующие:

- некротизирующий энтероколит (НЭК) – 17 случаев (54%);

- врожденный порок развития: атрезия тонкой кишки – 9 случаев (29%);
- изолированный заворот кишки – 2 случая (6,4%);
- инвагинация кишечника – 1 случай (3,2%);
- мекониальная непроходимость – 1 случай (3,2%);
- не ясная этиология – 1 случай (3,2%).

Корреляционно–регрессионный анализ использовался для поиска взаимосвязей между возрастом ребенка и уровнем цитруллина. Для корреляционного анализа использовался ранговый коэффициент Спирмена. Полученные результаты выявили наличие слабой положительной связи между возрастом пациента и уровнем цитруллина в его крови. Коэффициент Спирмена составил 0,44 $p = 0,0125$ в группе не оперированных (В) и 0,32 $p = 0,035$ в группе оперированных (А). Применение Z статистики (сравнение) двух коэффициентов корреляции, с учетом объема выборки, показало отсутствие достоверной разницы корреляционных коэффициентов (возраст/уровень цитруллина). Регрессионный анализ так же подтвердил наличие влияния возраста на уровень цитруллина в обеих группах (рис. 1,2).

Логарифмирование результатов применено для улучшения параметрических характеристик.

В группе оперированных детей (А) были выделены две подгруппы (А1 и А2) по признаку наличия или отсутствия клинических признаков СКК. В подгруппу А1 были включены 15 пациентов с клиническими признаками СКК, 6 девочек и 9 мальчиков. Средний возраст ребенка в данной подгруппе составил 114,8 дней (95% ДИ 41,0–188,6; со смещением медианы вниз – 74,5 дня). В этой подгруппе было зафиксировано 3 летальных исхода. Средний возраст в подгруппе оперированных с СКК (А1) достоверно не отличался от среднего возраста в группе оперированных детей (А). Среднее значение уровня цитруллина в подгруппе А1 составило

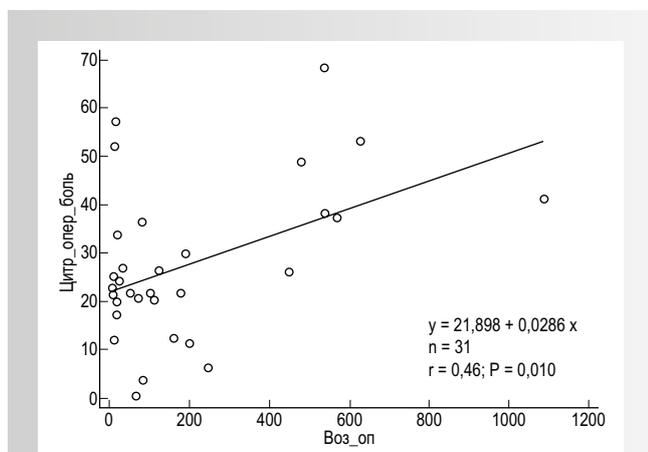


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния по взаимосвязи возраст (в днях)/цитруллин для группы оперированных пациентов (группа А)

Figure 1. Age/citrulline interconnection scatterplot in resected group (group A)

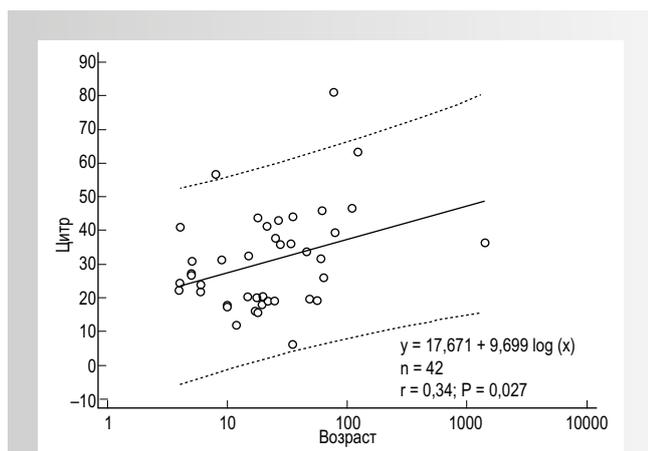


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния взаимосвязи возраст (в днях)/цитруллин для группы не оперированных (группа В).

Figure 2. Age/citrulline interconnection scatterplot in non resected group (group B)

20,5 мкмоль/л (95% ДИ 14,8–26,2 мкмоль/л; 75 перцентиль – 26,6 мкмоль/л).

Корреляционный и регрессионный анализ не выявил наличия достоверных связей между возрастом детей, включенных в подгруппы А1 и А2, и уровнем цитрулина в крови.

Проведение сравнительного анализа на достоверность разницы уровня цитрулина у пациентов группы А с пациентами подгруппы А1 (СКК) (сравнение II), а так же у пациентов группы В с пациентами подгруппы А1 (СКК) (сравнение I) с использованием U-тест Манна-Уитни продемонстрировало наличие

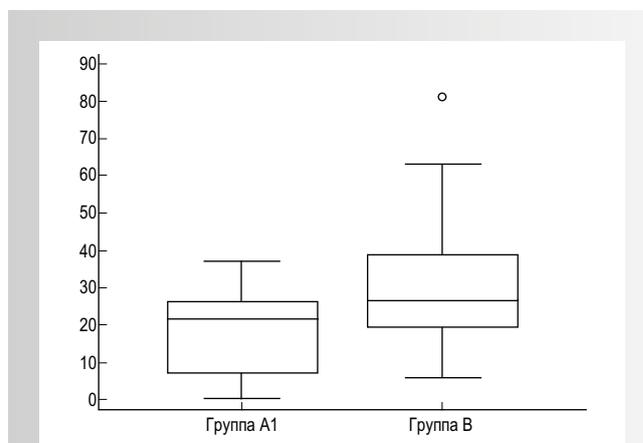


Рисунок 3. Сравнение (I) не оперированных (группы В) с подгруппой СКК (подгруппа А1) по уровню цитрулина Mann-Whitney U – 203,0; p = 0,01

Figure 3. Citrulline level comparison in group non resected with SBS subgroup. Mann-Whitney U – 203,0 p = 0,01

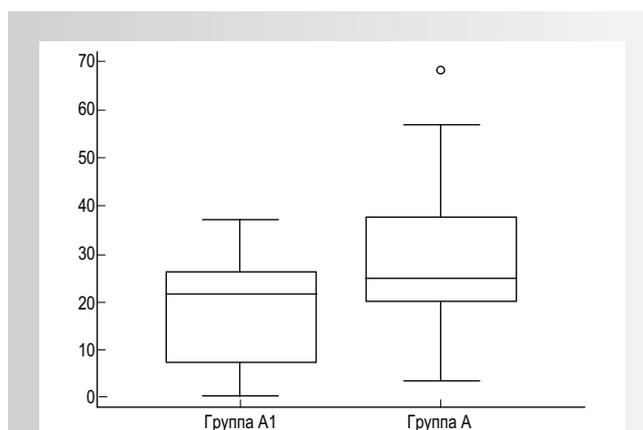


Рисунок 4. Сравнение (II) группы оперированных (группа А) с подгруппой СКК (подгруппа А1) по уровню цитрулина Mann-Whitney U – 171,0; p = 0,0462

Figure 4. Citrulline level comparison in group resected with SBS subgroup. Mann-Whitney U – 171,0 p = 0,0462

достоверной разницы в обоих вариантах сравнений, результаты представлены на Рисунках 3 и 4.

Применение однофакторного (категориальная переменная наличия или отсутствия СКК) дисперсионного анализа ANOVA в группе оперированных (А) для определения влияния СКК на содержание цитрулина в крови, позволило установить наличие достоверного влияния: ANOVA: F ratio = 10,8; p = 0,003.

Проведенный ROC анализ также подтверждает наличие этой взаимосвязи со специфичностью – 100%; чувствительность – 47,4%; площадь

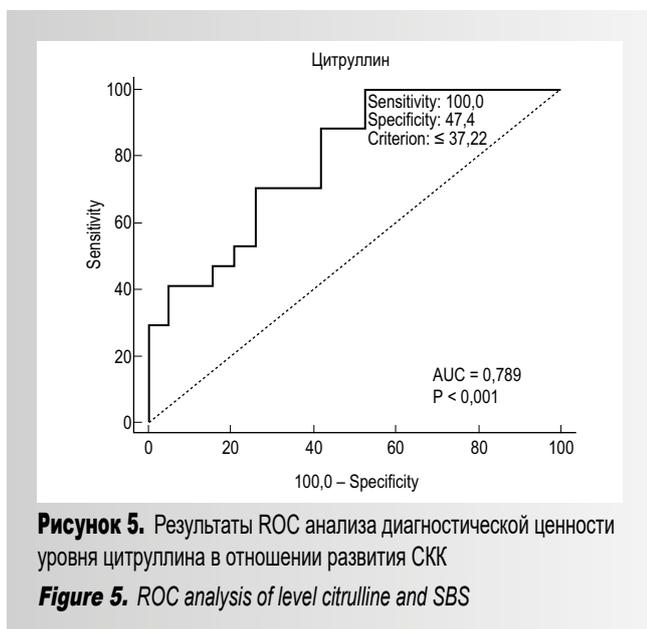


Рисунок 5. Результаты ROC анализа диагностической ценности уровня цитруллина в отношении развития СКК

Figure 5. ROC analysis of level citrulline and SBS

под кривой (AUC) = 0,789; стандартная ошибка = 0,0782 (DeLong et al., 1988); 95% доверительный интервал = 0,604–0,889 (Binomial exact), результаты представлены на Рисунке 5.

Отношение шансов (Odds ratio) определения уровня цитруллина в крови ниже 20,5 мкмоль/л (медиана цитруллина в группе с СКК (A1) при развитии СКК составило: 5,00 $p < 0,05$).

Обсуждение. В результате проведенных исследований были получены достоверные данные зависимости уровня цитруллина сыворотки крови и возраста ребенка, как в группе оперированных (группа А), так в группе не оперированных (группа В) детей. Эти результаты указывают на невозможность экстраполировать существующие данные об уровне цитруллина во взрослой популяции на пациентов детского возраста. Для решения этого вопроса необходимо проведение специального популяционного исследования в разных возрастных группах. Вероятно, использование на практике опубликованных в литературе показателей содержания цитруллина в сыворотке крови при полном парентеральном питании или ультракороткой кишке так же следует делать с учетом среднего возраста (или массы тела) пациентов, перенесших резекцию.

Нами установлено, что содержание цитруллина в сыворотке крови у оперированных детей без признаков СКК (подгруппа А2) достоверно выше, чем у оперированных пациентов с признаками СКК (подгруппа А1), что, по сути, являлось «опровержением нулевой гипотезы» данного исследования. Уровень

цитруллина может служить в качестве диагностического признака в острой фазе СКК для оценки функционального резерва тонкой кишки и уточнения дальнейшего течения данной патологии. Полученная специфичность = 100% указывает на то, что в случайной выборке пациентов, случаи с СКК будут выделены с высокой достоверностью по снижению содержания цитруллина крови, т.е. этот показатель позволяет идентифицировать всех пациентов с СКК, но с большим количеством ложноположительных результатов за счет низкой чувствительности. Чувствительность = 47% является неудовлетворительной для выделения в случайной выборке оперированных пациентов – случаев без СКК по высокому уровню цитруллина крови, т.е. шанс уверенности (OR) отсутствия СКК будет меньше 1,0.

Лимитирующим фактором исследования являлась возрастная гетерогенность группы оперированных детей. С другой стороны, в исследуемую группу были включены дети разных возрастов с различным интервалом после оперативного вмешательства, что позволило доказать наличие зависимости уровня цитруллина от возраста ребенка в группе оперированных пациентов.

Взаимосвязь между возрастом и уровнем цитруллина в группе оперированных детей (А) доказательно демонстрирует процесс адаптации и/или роста резидуального участка кишки у ребенка. Полученные результаты позволяют предположить, что дополнительную информацию об адаптации и/или росте резидуальной кишки уровень цитруллина будет давать в случае его динамического определения у одного и того же пациента. При положительной динамике уровня цитруллина, но не купирующейся клинике СКК, необходимо исключить синдром избыточного бактериального роста с микробной транслокацией.

Проводить оценку содержания цитруллина крови следует валидированной единой, хотя бы для одного учреждения здравоохранения, методикой. Необходимо формирование собственной контрольной группы, так как выводы, сделанные при различных методиках, будут иметь низкую воспроизводимость [17].

Выводы

Уровень содержания цитруллина в крови у детей имеет достоверную положительную взаимосвязь с возрастом ребенка.

Полученные результаты подтверждают достоверность разницы средних значений уровня цитруллина в подгруппе с наличием клинических

признаков СКК в сравнении с группами как оперированных, так и не оперированных детей.

Определение содержания цитруллина в крови показало низкую чувствительностью, но высокую специфичность его как диагностического признака при развитии синдрома короткой кишки.

Отношение шансов развития СКК у оперированных детей с показателями уровня цитруллина ниже 20,5 мкмоль/л составило 5,00 $p < 0,05$.

Можно использовать уровень цитруллина в крови в качестве диагностического признака развития СКК у детей в возрасте до 5 лет.

Литература/ References

1. Cole C.R., Hansen N.I., Higgins R.D., Zeigler T.R., Stoll B.J., and for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network. Very low birth weight preterm infants with surgical short bowel syndrome: Incidence, morbidity and mortality, and growth outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2008; 122(3):e573–82 DOI: 10.1542/peds.2007–3449
2. Аверьянова Ю.В., Вессель Л.М., Ерпулёва Ю.В., Николаев В.В., Степанов А.Э., Чубарова А.И., Щукин В.В., Хасанов Р.Р. Федеральные клинические рекомендации «лечение детей с синдромом короткой кишки». *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;4(4):92–108
Averyanova Y.V., Vessel L.M., Erpulyova Y.V., Nikolaev V.V., Stepanov A.E., Chubarova A.I., Schukin V.V., Khasanov R.R. Federal clinical recommendations «treatment of children with the short bowel syndrome». *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014;4(4):92–108 (In Russ.)
3. Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М. Причины развития синдрома короткой кишки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(3):8–12
Khasanov R.R., Gumerov A.A., Vessel L.M. The causes of the short bowel syndrome. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(3):8–12 (In Russ.)
4. Сухотник И.Г. Синдром короткой кишки у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2017;7(3):98–115
Sukhotnik I.G. Short bowel syndrome in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2017;7(3):98–115 (In Russ.)
5. Struijs M.C., Diamond I.R., de Silva N, Wales P.W. Establishing norms for intestinal length in children. *J. Pediatr. Surgery* 2009;44(5):933–8 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.031
6. Wilmore D.W. Factor correlation with successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J. Pediatr.* 1972;80(1):88–95 DOI: 10.1016/s0022–3476(72)80459–1
7. Casey L., Lee K.H., Rosychuk R., Turner J. and Huynh H.Q. 10-years review of pediatric intestinal failure: Clinical factors associated with outcome. *Nutr. Clin. Pract.* 2008;23(4):436–42 DOI: 10.1177/0884533608321213
8. Quiros-Tejiera R.E., Ament M.E., Reyren L., Herzog F., Merjianian M., Olivares-Serrano N. and Vargas J.H. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome. A 25-years experience. *J. Pediatr.* 2004;145(2):157–63 DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.02.030
9. Spenncer A.U., Neaga A., West B., Safran J., Brown P., Btaiche I., Kuzma-O'Reilly B. and Teitelbaum D.H. Pediatric short bowel syndrome: Redefining predictors of success. *Ann. Surg.* 2005;242(3):403–9; discussion 409–412. DOI: 10.1097/01.sla.0000179647.24046.03
10. Duggan C.P. *Clinical management of intestinal failure*. Duggan C.P., Gura K., Jaksic T. CRC Press. Includes bibliographical references and index. ISBN978–1–4398–1390–4 2011. p.524
11. Windmueller H.G. and Spaeth A.E. Source and fate of circulating citrulline. *Am.J. Physiol Endocrinol. Metab.* 1981;241: e473–e480 DOI: 10.1152/ajpendo.1981.241.6.E473
12. Crenn P., Messing B. and Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin. Nutr.* 2008;27:328–39 DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005
13. Fragkos K.S., Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal* 2018;6(2):181–91 DOI: 10.1177/2050640617737632
14. Мараховский Ю.Х., Горгун Ю.В. Способ оценки состояния слизистой оболочки тонкого кишечника по биомаркерам. *Инновационные технологии в медицине*. 2014;1(2):68–83

- Marakhovskii Yu. Kh., Gorgun Yu. V. Method for assessing the state of the small intestine mucosa by biomarkers. *Innovatsionnye tekhnologii v meditsine*. 2014;1(2):68–83 (in Russ.)
15. Marakhouski K., Pauk I., Kletski S., Kuvaeva Z. *Can blood citrulline level in infants, with gluten independent enteropathy, screening test for small intestine mucosa atrophy*. October 2014 Conference: UEGW 2014 Volume: UEG Journal October 2014: Volume 2: Supplement 1 P1130 ISSN2050–6406 (Print): ISSN2050–6414 (Online)
16. Rhoads J.M., Plunkett E., Galanko J., Lichtman S., Taylor L., Maynor A., Weiner T., Freeman K., Guarisco J.L., Wu G.Y. Serum citrullin levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J. Pediatr*. 2005;146(4):542–7 DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.12.027
17. Goossens L., Bouvry M., Vanhaesebrouck P., Wuyts B., Van Maele G., Robberecht E. Citrulline levels in a paediatric age group: does measurement on dried blood spots have additional value? *Clin. Chim. Acta*. Mar 18, 2011;412(7–8):661–4 DOI:10.1016/j.cca.2010.11.021

Сведения об авторах:**Information about authors:****МАРАХОВСКИЙ Кирилл Юрьевич**

Кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист высшей категории, заведующий диагностическим отделом, Республиканский научно-практический центр детской хирургии; Минск, Республика Беларусь; ORCID0000–0002–4191–6053

Kirill Y. MARAKHOVSKI

Cand. Sci. (Med.), highest category endoscopist, Head of diagnostic division, Republican scientific and practical center of pediatric surgery; Minsk, Republic of Belarus; ORCID0000–0002–4191–6053

СВИРСКИЙ Александр Анатольевич

Кандидат медицинских наук, доцент, врач детский хирург высшей категории, заместитель директора по лечебной работе, Республиканский научно-практический центр детской хирургии; Минск, Республика Беларусь; ORCID0000–0001–6323–6537.

Alexander A. SVIRSKY

Cand. Sci. (Med.), associate professor, highest category pediatric surgeon, Deputy Director in medical treatment, Republican scientific and practical center of pediatric surgery; Minsk, Republic of Belarus; ORCID0000–0001–6323–6537

МАХЛИН Александр Михайлович

Врач детский хирург высшей категории хирургического отделения № 3, Республиканский научно-практический центр детской хирургии; Минск, Республика Беларусь

Alexander M. MAKHLIN

Highest category pediatric surgeon, surgical department No.3, Republican scientific and practical center of pediatric surgery; Minsk, Republic of Belarus

ШМЕЛЁВА Наталья Дмитриевна

Врач-эпидемиолог высшей категории, научный сотрудник отдела науки, Республиканский научно-практический центр детской хирургии; Минск, Республика Беларусь; ORCID0000–0002–8594–5278

Natalia D. SHMELEVA

Highest category epidemiologist, researcher, Department of Science, Republican scientific and practical center of pediatric surgery; Minsk, Republic of Belarus; ORCID0000–0002–8594–5278

КУВАЕВА Зоя Ивановна

Доктор химических наук, профессор, заведующий отделом лекарственных веществ, Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси; Минск, Республика Беларусь

Zoya I. KUVAEVA

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Medicinal Substances Department, Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus; Minsk, Republic of Belarus

КОРЗЮК Екатерина Борисовна

Младший научный сотрудник, отдел лекарственных веществ, Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси; Минск, Республика Беларусь

Ekaterina B. KORZUK

Junior research assistant, Medicinal Substances Department, Institute of Physical Organic Chemistry National Academy of Sciences of Belarus; Minsk, Republic of Belarus

Контакты:

Мараховский Кирилл Юрьевич, просп. Независимости, 64, Минск, Республика Беларусь, 220013; E-mail: kmarakh@tut.by, tel. +375 29663–19–73

Contacts:

Kirill Y. Marakhouski, Nezavisimosti ave., 64, Minsk, Republic of Belarus, 220013; E-mail: kmarakh@tut.by, tel. +375 29663–19–73