

## Клиническое значение определения уровня цитруллина у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде

Э.Э. Дружкова<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1,2</sup>, Г.И. Сагеева<sup>2</sup>, А.А. Подшивалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Clinical significance of determining the level of citrulline in children who have undergone intestinal resection during the neonatal period

E.E. Druzhkova<sup>1</sup>, A.A. Kamalova<sup>1,2</sup>, G.I. Sageeva<sup>2</sup>, A.A. Podshivalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Цитруллин — небелковая аминокислота, которая не поступает в организм ни с пищей, энтерально, ни при парентеральном питании, а синтезируется исключительно энтероцитами. Поэтому сыровоточные концентрации цитруллина могут отражать процессы биосинтеза в кишечнике и находятся в прямой зависимости от изменений функции энтероцитов.

Цель исследования. Оценка уровня цитруллина в крови у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде. Материал и методы. В исследование вошли 22 ребенка с диагнозом синдром короткой кишки (основная группа, средний возраст 3 года 7 мес), 20 пациентов с резекцией менее 50% кишечника без синдрома короткой кишки (группа сравнения, средний возраст 3 года 1 мес). Контрольная группа включала 23 ребенка, не оперированных на желудочно-кишечном тракте, без врожденных пороков развития и клинических признаков энтеропатии (средний возраст 3 года 5 мес). Для определения уровня цитруллина использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии—масс-спектрометрии.

Результаты. Средний уровень цитруллина в крови детей основной группы составил 18 мкмоль/л (95% доверительный интервал — ДИ 10–22,8 мкмоль/л), в группе сравнения — 17,5 мкмоль/л (95% ДИ 16–21 мкмоль/л), в контрольной группе — 26 мкмоль/л (95% ДИ 22–31 мкмоль/л). Уровни цитруллина у больных, перенесших резекцию в неонатальном периоде, статистически значимо отличались от таковых у детей контрольной группы. Мы не обнаружили различий по содержанию цитруллина в основной группе и группе сравнения в зависимости от сохранности толстой кишки и наличия илеоцекального клапана ( $p>0,05$ ).

Заключение. Увеличение уровня цитруллина в крови детей, получающих терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2, демонстрирует возможность использования этого маркера для мониторинга изменений всасывающей способности кишечника, связанных с физиологической или фармакологической адаптацией кишечника.

**Ключевые слова:** дети, цитруллин, синдром короткой кишки.

**Для цитирования:** Дружкова Э.Э., Камалова А.А., Сагеева Г.И., Подшивалин А.А. Клиническое значение определения уровня цитруллина у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 52–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-52-57

Citrulline is an amino acid that is not found in protein and does not enter the body through food, enteral or parenteral nutrition. It is instead synthesized exclusively by enterocytes. Therefore, citrulline concentrations in the blood can reflect the process of biosynthesis in the intestines and are directly related to changes in the function of these cells.

Purpose. The aim of the study was to assess citrulline levels in children who had undergone intestinal resection during the neonatal period. Material and methods. The study included 22 children with short bowel syndrome, diagnosed by a doctor (main group; average age 3.7 months). We also included 20 children who had undergone surgery to remove less than 50% of their intestine but did not have short bowel syndrome (comparison group; average age 3 months 1 day). The control group consisted of 23 healthy children who had never had surgery on their gastrointestinal tract and did not have any congenital malformations or clinical signs of enteropathy (average age 5 months 3 days). High performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) was used to measure the level of citrulline.

Results. The average level of citrulline in the blood of children in the main group was 18  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI 10–22.8), in the comparison group — 17.5  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI 16–21), in the control group — 26  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI 22–31). Citrulline levels in patients who underwent surgery in the neonatal period were significantly different from those of children in the control group. There were no differences in the content of citrulline between the main and comparison groups, depending on whether the colon was preserved or not and whether the ileocecal valve was present ( $p>0.05$ ).

Conclusion. An increase in citrulline level in the blood of children receiving therapy with a glucagon-like peptide-2 analog indicates the possibility of using this marker to monitor changes in intestinal absorption associated with physiological or pharmacological adaptation of the intestine.

**Key words:** children, citrulline, short bowel syndrome.

**For citation:** Druzhkova E.E., Kamalova A.A., Sageeva G.I., Podshivalin A.A. Clinical significance of determining the level of citrulline in children who underwent intestinal resection in the neonatal period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 52–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-52-57

Одно из последствий обширной резекции тонкой кишки — пострезекционный синдром короткой кишки, основным клиническим проявлением которого служит кишечная недостаточность [1, 2]. Кишечная недостаточность — это неспособность

желудочно-кишечного тракта в необходимом объеме обеспечивать абсорбцию жидкости, питательных веществ и электролитов для поддержания жизни и роста организма. Хроническая кишечная недостаточность обычно продолжается от нескольких

месяцев до нескольких лет. На протяжении всего этого периода, до достижения кишечной адаптации, ребенок нуждается в парентеральном питании [3]. В свою очередь, кишечная адаптация — это сложный многофакторный процесс, включающий как структурные, так и функциональные изменения в оставшейся части тонкой кишки у пациентов, ведущий к постепенному увеличению абсорбции питательных веществ в кишечнике и снижению потребности в парентеральном питании [4].

Цитруллин — небелковая аминокислота, которая не поступает в организм с пищей (ни при энтеральном, ни при парентеральном питании), а синтезируется исключительно энтероцитами. Поэтому концентрация цитруллина в крови может отражать процессы биосинтеза в кишечнике и находится в прямой зависимости от изменений функции энтероцитов. Было обнаружено, что уровень цитруллина коррелирует с массой и функцией энтероцитов, и до настоящего времени этот маркер используется для мониторинга состояния пациентов с обширной потерей энтероцитов при таких состояниях, как синдром короткой кишки, некротический энтероколит, болезнь Крона, лучевой и химиотерапевтический энтериты, атрофическая энтеропатия, в том числе целиакия, острая кишечная инфекция или отторжение трансплантата кишки [5–12]. Стандарт цитруллина как биомаркера был подтвержден следующими пороговыми значениями: 20 мкмоль/л у взрослых пациентов и 15 мкмоль/л у детей [5, 13, 14]. Кроме того, уровень цитруллина повышается в крови на животных моделях и у детей после операций по удлинению кишечника с использованием серийной поперечной энтеропластики (STEP) [15]. Следовательно, цитруллин служит потенциальным чувствительным биомаркером абсорбционной функции тонкой кишки [14].

Наблюдение за детьми с кишечной недостаточностью — непрерывный процесс с момента постановки диагноза, включающий регулярную оценку широкого комплекса клинических и лабораторных показателей. Объективным отражением адекватности лечения детей, перенесших резекцию кишечника, служат

массоростовые показатели. Для оценки физического развития детей используются разработанные Всемирной организацией здравоохранения программы Anthro и Anthro plus, позволяющие осуществлять антропометрический мониторинг на всех этапах лечения. Для оценки функций переваривания и всасывания в первую очередь рекомендуют использовать дыхательный водородный тест и тест с D-ксилозой, что не всегда осуществимо в клинической практике [16, 17]. В то же время до сих пор не существует единого доступного биомаркера, отражающего прогресс кишечной адаптации у таких больных в отдаленные сроки после операции. Перспективным в прогностическом плане признан цитруллин, но в России этот маркер всасывательной способности тонкой кишки и индикатор ее длины пока не внедрен в протокол обследования детей с синдромом короткой кишки.

В настоящее время цитруллин считается основным параметром, определяющим выживаемость пациентов, и прогностическим фактором перехода детей с синдромом короткой кишки с парентерального питания на энтеральное [18]. Известно, что концентрация цитруллина у здоровых новорожденных неуклонно увеличивается с течением времени. R. Becker и соавт. [19] описывали в своих наблюдениях увеличение средних уровней цитруллина в течение первых 3 нед жизни у пациентов контрольной группы, но не у новорожденных с диагнозом некротический энтероколит. Н. Ioannou и соавт. [20] сообщали о повышении концентрации цитруллина после увеличения доли энтерального питания, при этом сывороточные концентрации цитруллина коррелировали с количеством потребляемого белка. Вместе с тем имеются единичные исследования в долгосрочной перспективе [21].

**Цель исследования:** оценка уровня цитруллина в крови у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 22 ребенка с диагнозом синдром короткой кишки (основная группа), 20 пациентов с резекцией менее 50% кишечника без синдрома короткой кишки (группа сравнения). Контрольная группа включала 23 ребенка с неоперированным желудочно-кишечным трактом, без врожденных пороков развития и клинических признаков энтеропатии. Средний возраст детей в исследовании был сопоставим и составил в основной группе 3 года 7 мес (1 мес — 7 лет 3 мес), группе сравнения — 3 года 1 мес (1 мес — 7 лет), в контрольной группе — 3 года 5 мес (1 год — 7 лет 8 мес;  $p > 0,05$ ).

Для определения уровня цитруллина в крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии—масс-спектрометрии. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2957-680X

Дружкова Элина Эмилевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5539-5765

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сагеева Гульнара Ильдаровна — зав. педиатрическим отделением №3 Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2856-5129

Подшивалин Андрей Александрович — детский хирург хирургического отделения для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4296-824X

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

**Результаты и обсуждение**

Причинами резекции кишечника у детей были врожденные пороки развития: атрезия тонкой кишки, некротический энтероколит, синдром Ледда, мезентеральный тромбоз и болезнь Гиршпрунга. В основной группе мезентеральный тромбоз встречался чаще, чем в группе сравнения, а гастрошизис был причиной резекции лишь в группе сравнения (рис. 1).

Среди детей с синдромом короткой кишки 17 были доношенные, 5 — недоношенные. Средний срок гестации составил 35 нед. Оперативное лечение — резекция кишечника — было проведено в сроки от суток жизни до 28 сут после рождения. Число оперативных вмешательств на одного ребенка в группе с синдромом короткой кишки в среднем составило 3 (3±1,7). Исходя из объема резекции были выделены три основных клинко-анатомических типа: резекция тонкой кишки при сохранении хотя бы части подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки (1-й тип) — у 8 детей;

резекция тонкой кишки с наложением тощекишечно-толстокишечного анастомоза (2-й тип) — у 11 детей; резекция тонкой кишки и колэктомия с наложением тощекишечной стомы, или еюностомы (3-й тип) — у 3 детей (рис. 2).

Мы оценили, является ли цитруллин в крови показателем остаточной длины тонкой кишки и потенциальным предиктором зависимости от парентерального питания в долгосрочной перспективе. По нашим данным, у больных с синдромом короткой кишки и детей группы сравнения уровень цитрулина был статистически значимо ниже, чем у детей контрольной группы (табл. 1).

Наши данные отличаются от результатов, полученных К.Ю. Мараховским и соавт. [21]. В их работе уровень цитрулина у детей с синдромом короткой кишки был выше, чем в нашем исследовании (28,9 мкмоль/л), что, вероятно, связано с разнородностью группы по возрасту и времени определения уровня цитрулина в этом исследовании. Так, у отдельных детей образцы крови брали на 7–10-е сутки от операции,

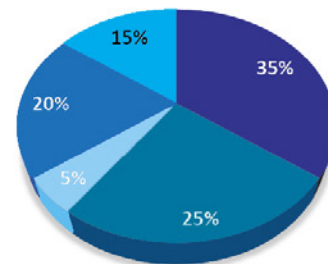
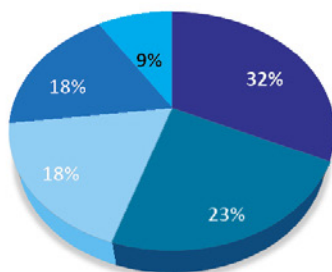


Рис. 1. Причины резекции кишечника у детей с синдромом короткой кишки и в группе сравнения. ТК — тонкая кишка; НЭК — некротический энтероколит; с-м — синдром; б-нь — болезнь.

Fig. 1. Etiology of the intestinal resection in children with short bowel syndrome and in the comparison group.

**Причины и типы резекций**

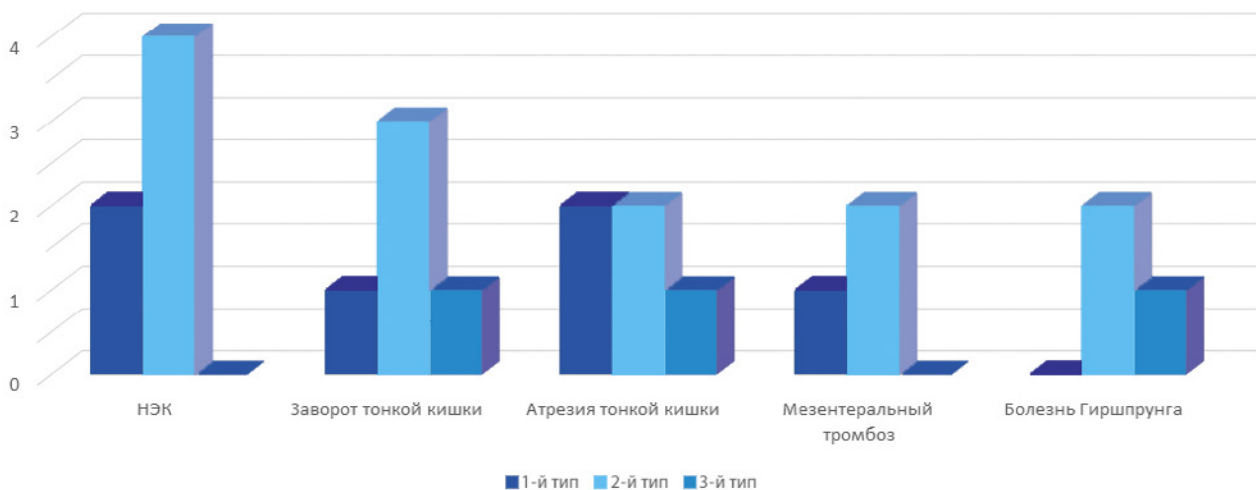


Рис. 2. Распределение детей по типу синдрома короткой кишки и причине резекции. НЭК — некротический энтероколит.

Fig. 2. Structure of children by type of short bowel syndrome and etiology of resection.

у других — в период до 2 лет от резекции кишечника. Кроме того, авторы статьи не получили различий с группой контроля, что также может быть связано с возрастными особенностями групп [21].

При сравнении уровней цитруллина в зависимости от типа резекции мы не обнаружили статистически значимых различий ( $p>0,05$ ). У детей с 1-м типом резекции медиана уровня цитруллина составила 19 мкмоль/л, со 2-м типом — 18 мкмоль/л и с 3-м типом — 10 мкмоль/л, при этом у всех детей с 3-м типом уровень цитруллина был не выше 16 мкмоль/л. Скорее всего, отсутствие различий обусловлено небольшим размером выборки.

Публикации, посвященные зависимости уровня цитруллина от длины кишки, неоднозначны. Одни авторы на основании изучения уровней цитруллина у новорожденных поросят считают, что уровни цитруллина позволяют прогнозировать большие различия в длине кишечника и могут быть использованы для выявления синдрома короткой кишки. Тем не менее цитруллин не может служить маркером кишечной адаптации, а также предиктором удлинения кишечника [22]. В другом исследовании, включающем относительно однородную группу пациентов с синдромом короткой кишки, не было продемонстрировано связи между уровнем цитруллина и длиной тонкой кишки [23]. Аналогичный результат получен и в нашем исследовании.

Согласно данным литературы уровни цитруллина в плазме крови значительно коррелируют с длиной тонкой кишки у пациентов с сохранной толстой кишкой  $\geq 50\%$  [24]. Мы не получили различий по уровню цитруллина у детей с сохранной толстой кишки (19 [10; 23] мкмоль/л) и с резекцией правой половины толстой кишки с илеоцекальным клапаном (13 [8,5; 17,5] мкмоль/л;  $p>0,05$ ).

Интересными представляются данные изучения цитруллина в динамике, в том числе на фоне терапии. В табл. 3 приведены показатели цитруллина 8 детей, у 5 из которых начата терапия аналогом глюкагоноподобного пептида-2. Относительно недавно установлено, что аналоги глюкагоноподобного пептида могут улучшать абсорбцию, уменьшать апоптоз эпителиальных клеток, а также усиливать усвоение нутриентов, а это способствует реабилитации пациентов с синдромом короткой кишки [25]. Глюкагоноподобный пептид-2 — естественный гормон желудочно-кишечного тракта, секретируемый L-клетками подвздошной и тонкой кишки в ответ на неабсорбированные питательные вещества. Первым и единственным препаратом, показанным для лечения синдрома короткой кишки, является тедуглутид — рекомбинантный аналог глюкагоноподобного пептида-2 человека.

У детей, получающих терапию глюкагоноподобным пептидом-2, выявлено увеличение уровня цитруллина через 6 мес после начала терапии, тогда как у детей, не получающих такую терапию, уровни цитруллина практически не изменились. Мы предполагаем, что цитруллин плазмы может использоваться в качестве биомаркера для мониторинга изменений всасывающей способности кишечника, связанных с физиологической или фармакологической адаптацией кишечника, в частности у пациентов, получающих терапию глюкагоноподобным пептидом-2.

## Заключение

Клиническое значение уровня цитруллина точно не определено. Хотя некоторые исследователи считают его точной прогностической мерой вероятности будущей независимости от парентерального питания у детей с синдромом короткой кишки, ни в одном

Таблица 1. Показатели цитруллина у детей, вошедших в исследование

Table 1. Citrulline levels in children included in the study

Группа	Основная (1)		Группа сравнения (2)		Контрольная (3)		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Цитруллин, мкмоль/л	18	10; 23	17,5	16; 21	26	22; 31	$p_{1-2}=0,514$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$

Таблица 2. Уровни цитруллина в динамике у детей с синдромом короткой кишки

Table 2. Citrulline indicators over time in children with short bowel syndrome

цитруллин, мкмоль/л	Дети, получающие терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2 (n=5)		Дети, не получающие терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2 (n=3)		
	до терапии	через 6 мес	цитруллин, мкмоль/л	исходный уровень	через 6 мес
пациент 1	8,05	15	пациент 1	16	16
пациент 2	30	31	пациент 2	15	16
пациент 3	9,35	12	пациент 3	18	18
пациент 4	18	20			
пациент 5	23	25			

исследовании не изучалось взаимное влияние цитруллина на функции кишечника во время кишечной адаптации. Вопрос о возможности использования цитруллина в качестве биологического маркера

кишечной адаптации в педиатрической практике остается открытым. Вместе с тем цитруллин может использоваться для мониторинга изменений всасывающей способности кишечника в динамике.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Никонов Е.Л., Чубарова А.И., Аверьянова Ю.В., Полевиченко Е.В., Скворцова Т.А., Витковская И.П. и др. Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России. Доказательная гастроэнтерология 2020; 9(3): 5–15. [Nikonov E.L., Chubarova A.I., Averiyanova Yu.V., Polevichenko E.V., Skvortsova T.A., Vitkovskaya I.P. et al. Short bowel syndrome in pediatric patients. Current state of the problem and treatment of patients in Russia. Dokazatel'naya Gastroenterologiya 2020; 9(3): 5–15. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro202090315
2. Аверьянова Ю.В., Вессель Л.М., Ерпулева Ю.В., Николаев В.В., Степанов А.Э., Чубарова А.И. и др. Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом короткой кишки». Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2014; 4(4): 92–108. [Averiyanova Yu.V., Vessel' L.M., Erpuleva Yu.V., Nikolaev V.V., Stepanov A.E., Chubarova A.I. et al. Federal clinical guidelines "Treatment of children with short bowel syndrome". Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2014; 4(4): 92–108. (in Russ.)]
3. Wong T., Gupte G. Intestinal Failure in Children. Indian J Pediatr. 2016; 83(12–13): 1436–1443. DOI: 10.1007/s12098-016-2219-7
4. Tappenden K.A. Intestinal adaptation following resection. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38(1 suppl): 23S–31S. DOI: 10.1177/0148607114525210
5. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. Clin Nutr 2008; 27(3): 328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005
6. Marie S., Restin T., Muff J.L., Camargo S.M., Guglielmetti L.C., Holland-Cunz S.G. et al. Citrulline, Biomarker of Enterocyte Functional Mass and Dietary Supplement. Metabolism, Transport, and Current Evidence for Clinical Use. Nutrients 2021; 13: 2794. DOI: 10.3390/nu13082794
7. Celik I.H., Demirel G., Canpolat F.E., Dilmen U. Reduced Plasma Citrulline Levels in Low Birth Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis. J Clin Lab Anal 2013; 27: 328–332. DOI: 10.1002/jcla.21607
8. Diamanti A., Panetta F., Gandullia P., Morini F., Noto C., Torre G. et al. Plasma citrulline as marker of bowel adaptation in children with short bowel syndrome. Langenbeck's Arch Surg 2011; 396: 1041–1046. DOI: 10.1007/s00423-011-0813-8
9. Jeppesen P.B., Gabe S.M., Seidner D.L., Lee H.-M., Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome—intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. Clin Nutr 2020; 39: 2479–2486. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.001
10. Barzał J.A., Szczylik C., Rzepecki P., Jaworska M., Anuszewska E. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy induced small bowel mucosal damage. Acta Biochim Pol 2014; 61: 615–631
11. Pironi L., Guidetti M., Lauro A., Zanfi C., Agostini F., D'Erri-co A. et al. Plasma citrulline after small bowel transplantation: Effect of time from transplantation, acute cellular rejection, and renal failure. Clin Transplant 2015; 29: 1039–1046. DOI: 10.1111/ctr.12630
12. Vecino Lopez R., Andrés Moreno A.M., Ramos Boluda E., Martinez-Ojinaga Nodal E., Hernanz Macías A., Prieto Bozano G. et al. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant. An Pediatr 2013; 79: 218–223. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.02.007
13. Fitzgibbons S., Ching Y.A., Valim C., Zhou J., Iglesias J., Duggan C. et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. J Pediatr Surg 2009; 44(5): 928–932. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.034
14. Fragkos K.C., Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. United Eur Gastroenterol J 2018; 6: 181–191. DOI: 10.1177/2050640617737632
15. Frongia G., Kessler M., Weih S., Nickkholgh A., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — A systematic review of the literature. J Pediatr Surg 2013; 48(8): 1794–1805. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.018
16. Костомарова Е.А., Чубарова А.И., Жухарева Н.С. Синдром короткой кишки: оценка прогностических маркеров и эффективности реабилитации. Российский вестник хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7(4): 46–52. [Kostomarova E.A., Chubarova A.I., Zhikhareva N.S. Short bowel syndrome: assessment of prognostic markers and effectiveness of rehabilitation. Rossiiskii vestnik khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2017; 7(4): 46–52. (in Russ.)]
17. Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е., Иванова Г.Е., Ивашкин В.Т., Костюченко Л.Н. и др. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (1): 60–103. [Averiyanova Yu.V., Batoryshin I.M., Demko A.E., Ivanova G.E., Ivashkin V.T., Kostyuchenko L.N. et al. Clinical recommendations of the North-Western Association of Parenteral and Enteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitologists of Russia and Russian Transplant Society for the diagnosis and treatment of short bowel syndrome with intestinal failure in adults. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2022; 32 (1): 60–103. (in Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103
18. Sukhotnik I., Levi R., Moran-Lev H. Impact of Dietary Protein on the Management of Pediatric Short Bowel Syndrome. Nutrients 2023; 15: 2826. DOI: 10.3390/nu15132826
19. Becker R.M., Wu G.Y., Galanko J.A., Chen W., Maynor A.R., Bose C.L. et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. J Pediatr 2000; 137(6): 785–793. DOI: 10.1067/mpd.2000.109145
20. Ioannou H.P., Diamanti E., Piretzi K., Drossou-Agakidou V., Augous-tides-Savvopoulou P. Plasma citrulline concentrations in preterm infants with necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev 2012; 88(7): 563–566. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.11.008

21. *Мараховский К.Ю., Сvirский А.А., Махлин А.М., Шмелева 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. [*Marakhovskii K.Yu., Svirskii A.A., Makhlin A.M., Shmeleva N.D., Kuvaeva Z.I., Korzyuk E.B.* Citrulline as a biomarker for the development of short bowel syndrome in children. *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 9(4): 35–42. (in Russ.)] DOI: 10.30946/2219–4061–2019–9–4–35–42
22. *Lansing M., Turner J.M., Wizzard P., Lavallee C.M., Lim D.W., Muto M. et al.* Plasma citrulline is not a biomarker for intestinal adaptation in short bowel syndrome, studied in piglets: a model for human neonates. *Pediatr Surg Int* 2019; 35(6): 657–663. DOI: 10.1007/s00383–019–04475–4
23. *Fjermestad H., Hvistendahl M., Jeppesen P.B.* Fasting and postprandial plasma citrulline and the correlation to intestinal function evaluated by 72-hour metabolic balance studies in short bowel jejunostomy patients with intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42(2): 418e26. DOI: 10.1177/0148607116687497
24. *Jeppesen P.B., Gabe S.M., Seidner D.L., Lee H.M., Olivier C.* Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. *Clin Nutr* 2020; 39(8): 2479–2486. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.001
25. *Drucker D.J., Yusta B.* Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol* 2014; 76: 561–583. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113–170317

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*