

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.805>

<https://orcid.org/0000-0002-7958-1383>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vaidas Vicka

Kritinės būklės ligonių metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės sąsajos bei jų įtaka klinikinėms išeitims taikant pakaitinę inkstų terapiją

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2025

Disertacija rengta 2022–2025 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinikoje. Mokslinius tyrimus rėmė Lietuvos mokslo taryba (projektas “Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam aminorūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija“ (Nr. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005).

Mokslinė vadovė: prof. dr. Jūratė Šipylaitė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Mokslinė konsultantė: doc. dr. Donata Ringaitienė (Vilniaus universitetas, Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina, M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – prof. dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

Nariai:

prof. dr. Robertas Badaras (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Vilius Janušauskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Andrius Macas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

doc. dr. Eva Strike (Rygos Stradinio universitetas, Latvija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2025 m. spalio mėn. 17 d. 13 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Didžiojoje auditorijoje. Adresas: M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101, Vilnius El. p.: mf@mf.vu.lt, Tel.: (0 5) 239 8700

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Vaidas Vicka

Relationships between Metabolism and Amino Acid Homeostasis in Critically Ill Patients and their Impact on Clinical Outcomes during Renal Replacement Therapy

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medical Science (M 001)

VILNIUS 2025

The dissertation was prepared in 2022–2025 at the Clinic of Anesthesiology and Resuscitation, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University. The research was supported by the Research Council of Lithuania (project “Biosensor platform for fast, cheap and accurate determination of amino acid concentrations in patients undergoing renal replacement therapy” (No. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005).

Scientific Supervisor: Prof. Dr. Jūratė Šipylaitė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, M 001).

Scientific Consultant: Assoc. Prof. Dr. Donata Ringaitienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine, M 001).

This Doctoral Dissertation will be Defended in a Public Meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Vytautas Kasiulevičius (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001);

Members:

Prof. Dr. Robertas Badaras (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001);

Assoc. Prof. Dr. Vilius Janušauskas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Andrius Macas (Lithuanian University of Health Sciences, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Eva Strike (Riga Stradiņš University, Latvia, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 13pm on 17 October 2025 in Gerat Hall of the Medical Faculty, Vilnius University. M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101, Vilnius, E-mail: mf@mf.vu.lt, Phone: +370 5 239 8700

The text of this dissertation can be accessed at the libraries of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

TURINYS

1. SANTRUMPOS	9
2. ĮVADAS.....	11
2.1. Tyrimo aktualumas ir naujumas	11
2.2. Tyrimo tikslas.....	13
2.3. Tyrimo uždaviniai	13
3. LITERATŪROS APŽVALGA	14
3.1. Kritinių būklių ligonių metabolizmas.....	14
3.1.2. Metabolizmo įvertinimas.....	15
3.1.2.1. Metabolizmo įvertinimas naudojant lygtis	15
3.1.2.2. Metabolizmo įvertinimas naudojant kalorimetriją	17
3.1.2.3. Metabolizmo įvertinimas naudojant bioelektrinio imepdanso analizę	19
3.1.2.4. Metabolizmo įvertinimas naudojant žymėto vandens svėrimą	21
3.1.3. Intensyvios terapijos pacientų metabolizmo fenotipai	21
3.2. Aminorūgščių homeostazė	23
3.2.1. Aminorūgščių homeostazė kritinės būklės metu	23
3.2.2. Laboratoriniai aminorūgščių nustatymo metodai	27
3.3. Ūminis inkstų pažeidimas intensyvioje terapijoje: epidemiologija ir gydymo metodai	28
3.3.1. Epidemiologija	28
3.3.2. Gydymo metodai	30
3.3.2.1. Ūminio inkstų pažeidimo gydymo strategija.....	30
3.3.2.1. Pakaitinės inkstų terapijos tipai	33
3.4. Sudėtingiausi intensyvios terapijos ligoniai: pakaitinės inkstų terapijos vaidmuo	37
3.5. Intensyvios terapijos ligonių klinikinės išeitys.....	38
3.5.1. Intensyvioje terapijoje įgytas ligonių silpnumas	38
3.5.2. Pakaitinės inkstų terapijos efektas.....	39
3.5.3. Mirštamumas artimuoju periodu ir funkcinės klinikinės išeitys	41

3.6. Individualizuotos medicinos galimybės kritinių būklių ligonių priežiūros metu	42
3.7. Temos aktualumas ir naujumas	43
4. MOKSLINIS TYRIMAS	45
4.1. Mokslinio tyrimo dizainas ir apimtis.....	45
4.2. Tiriamieji	46
4.3. Bioetikos leidimas ir partnerystė	48
4.4. Ištirimo metodai.....	48
4.4.1. Tiriamųjų populiacijos aprašymas.....	48
4.4.1.1. Bendrieji kintamieji ir būklės sunkumo identifikatoriai.....	48
4.4.1.2. Pakaitinės inkstų terapijos parametrai	49
4.4.2. Metabolizmo įvertinimas.....	49
4.4.2.1. Metabolizmo įvertinimas netiesioginės kalorimetrijos būdu.....	49
4.4.2.2. Metabolizmo įvertinimas bioelektrinio impedanso būdu	50
4.4.3. Aminorūgščių homeostazės įvertinimas	50
4.4.3.1. Sisteminė aminorūgščių koncentracija	51
4.4.3.2. Aminorūgščių pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu.....	51
4.4.4. Sąsajos tarp metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės	52
4.4.4.1. Sąsajos tarp metabolizmo intensyvumo ir aminorūgščių homeostazės.....	52
4.4.4.2. Sąsajos tarp kūno kompozicijos ir aminorūgščių homeostazės.....	52
4.4.5. Metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pokyčiai pirmąją savaitę.....	53
4.4.6. Klinikinių išeičių vertinimas	53
4.4.6.1. 30 dienų mirtingumo vertinimas	53
4.4.6.2. Veiksnių, lemiančių 30 dienų mirtingumą, nustatymas	53
4.4.6.3. Funkcinių klinikinių išeičių aprašymas	53
4.4.7. Statistinė analizė.....	53
4.5. Rezultatai.....	54
4.5.1. Pacientų populiacijos aprašymas.....	54
4.5.1.1. Bendrieji kintamieji ir būklės sunkumo identifikatoriai.....	55
4.5.1.2. Pakaitinės inkstų terapijos parametrai	57

4.5.2. Metabolizmo įvertinimas.....	58
4.5.2.1. Metabolizmo įvertinimas netiesioginės kalorimetrijos būdu.....	58
4.5.2.2. Metabolizmo įvertinimas bioelektrinio impedanso būdu	59
4.5.3. Aminorūgščių homeostazės įvertinimas.....	60
4.5.3.1. Sisteminė aminorūgščių koncentracija	60
4.5.3.2. Aminorūgščių pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu.....	61
4.5.4. Sąsajos tarp metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės	63
4.5.4.1. Sąsajos tarp RES ir aminorūgščių koncentracijos serume ir pašalinamo kiekio.....	63
4.5.5. Sąsajos tarp BIA rodmenų ir aminorūgščių koncentracijos serume ir pašalinamo kiekio	64
4.5.5. Metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pokyčiai pirmąją savaitę.....	65
4.5.5.1. Aminorūgščių homeostazės, metabolizmo ir kitų rodiklių skirtumai tarp pirmosios ir trečiosios dienos.....	66
4.5.5.2. Regresinė aminorūgščių sisteminę koncentraciją lemiančių veiksnių analizė pirmąją ir trečiąją paromis.	67
4.5.5.3. Aprašomoji 4-7 paros duomenų statistika	73
4.5.6. Klinikinių išeičių vertinimas	74
4.5.6.1. 30 dienų mirtingumo vertinimas	74
4.5.6.2. Veiksnių, lemiančių 30 dienų mirtingumą, nustatymas	75
4.5.6.3. Funkcinių klinikinių išeičių aprašymas	82
5. ELEKTROCHEMINĖS BIOSENSORIŲ TECHNOLOGIJOS AMINORŪGŠČIŲ DETEKCIJAI KŪRIMAS.....	83
5.1. Elektrocheminės biosensorių platformos kūrimas ir vystymas laboratorinėmis sąlygomis.....	83
5.2. Aminorūgščių biosensorių platformos kūrimas ir vystymas klinikinėmis sąlygomis.....	83
6. REZULTATŲ APTARIMAS	86
7. IŠVADOS.....	94
8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	96
9. SANTRAUKA ANGLŲ KALBA.....	97
10. MOKSLINĖS IR KŪRYBINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS.....	138

11. LITERATŪROS ŠALTINIAI.....	140
12. PUBLIKACIJOS DOKTORANTŪROS TEMA	149
13. PADĖKOS	151
14. PRIEDAI	152
14.1. Vilniaus regioninės bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą, leidimo pratęsimas.	152
14.2. II-III tyrimo etapo detalių renkamų duomenų sąrašas.....	154

1. SANTRUMPOS

aGFG – apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis

APACHE – APACHE skalė (angl. „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“)

ARDS – ūminis respiracinis distreso sindromas (angl. „acute respiratory distress syndrome“)

BIA– bioelektrinio impedanso analizė

CVVH – nuolatinė venoveninė hemofiltracija

CVVHD – nuolatinė venoveninė hemodializė

CVVHDF – nuolatinė venoveninė hemodiafiltracija

EEDT – organizmo per parą sunaudojamas energijos kiekis (angl. „energetic expense daily total“)

EEPA – fiziniam aktyvumui sunaudojama energija (angl. „energetic expense linked to the physical activity“)

EKG – elektrokardiograma

FiO₂ – deguonies frakcija

FK – fazės kampas

GFG – glomerulų filtracijos greitis

IKR – tarpkvartilinis plotis

ITS – intensyvios terapijos skyrius

KD – kvėpavimo dažnis

KDIGO – tarptautinė inkstų ligų ekspertų grupė, remiama nacionalinio inkstų fondo, kurios tikslas – paruošti rekomendacijas, kaip optimizuoti inkstų ligų diagnostiką ir gydymą (angl. „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“).

MET – metabolinis ekvivalentas (angl. „metabolic equivalent of task“)

MBR – bazinis metabolinis suvartojimas (angl. „metabolic basal rate“)

n – skaičius

n.i. – neįtraukta

n.s. – nereiškminga statistiškai

NIV – neinvazinis režimas

NR-KMI – neriebalinės kūno masės indeksas

PaO₂ – deguonies parcialinis slėgis

PEEP – teigiamas slėgis iškvėpimo gale (angl. „positive end expiratory pressure“)

PIT – pakaitinė inkstų terapija

RES – ramybės energijos sąnaudos (angl. „resting energy expenditure“)

RM – riebalų masė

SAPS – SAPS skalė (angl. „Simplified Acute Physiology Score“)

SCUF – lėta nuolatinė ultrafiltracija (angl. „slow continous ultrafiltration“)

SD – standartinės deviacijos

SLEDD – lėta intermituojanti kasdienė hemodializė (angl. „slow low efficiency daily dialysis“)

SN – standartinis nuokrypis

SOFA – SOFA skalė (angl. „Sequential Organ Failure Assessment“)

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TE – termogenezei sunaudojama energija (angl. „termogenesis endogenous“)

ŪIP – ūminis inkstų pažeidimas

WBC – leukocitų koncentracija

2. ĮVADAS

2.1. Tyrimo aktualumas ir naujumas

Kritinių būklių pacientai sudaro labai mažą pacientų dalį, tačiau pareikalauja ypatingai didelių resursų (1,2). Šių pacientų mirtingumas didelis, svyruoja nuo kelių procentų perioperacinėje medicinoje iki 40-80 procentų esant trauminiams sužalojimams, chirurgijai skubos tvarka ar dauginiam organų disfunkcijos sindromui (3–5). Dauginio organų disfunkcijos sindromo dedamosios dalys: sąmonė, kvėpavimo, kraujotakos, inkstų, virškinimo ir kitos organų sistemos. Sutrikdžius šių sistemų veiklą, kyla grėsmė gyvybei – nustatoma kritinė būklė ir pacientų gydymas tęsiamas intensyvios terapijos skyriuose. Kiekvienos sistemos pažeidimas gali išbalansuoti organizmo medžiagų apykaitą ir sukelti metabolizmo pasikeitimus.

Mokslinėje literatūroje ir ESPEN (angl. „European Society for Clinical nutrition and Metabolism“) rekomendacijose aprašomas kritinių būklių ligonių metabolizmas - paskutiniu metu išryškėja hiperkatabolinio intensyvios terapijos paciento koncepcija (6). Ji apibūdina intensyvios terapijos pacientą pirmomis paromis patekusį į kritinę būklę. Yra manoma, kad karščiuojantys, infekcijomis, sepsiu, septiniu šoku sergantys ar sisteminį uždegiminį atsaką patiriantys pacientai neproporcingai stipriai aktyvuoja savo metabolizmą. Uždegiminiai katecholaminai, citokinai ir hormonai aktyvuoja ląstelių katabolizmą: didina gliukozės kiekį kraujyje gliukoneogenezės ir glikogenolizės keliu, audiniuose vykdo lipolizę, didina triacilgliceridų kiekį kraujyje bei, kas ypatingai svarbu šio tyrimo atveju, skatina baltymų katabolizmą raumenyse – atpalaiduoja laisvas aminorūgštis – substratą gliukoneogenezei. Aminorūgščių patekimas į kraujotaką ir apyvarta didėja jau pirmomis kritinės būklės valandomis, didžioji dalis šių aminorūgščių kepenyse virsta gliukoze, tačiau dalis išvengia degradacijos ir grįžta atgal į audinius. Deja, bet ši dalis yra gerokai mažesnė. Teigiama, kad per pirmą kritinės būklės savaitę pacientai katabolizuoja apie trečdalį turimų raumenų masės (7,8). Atitinkamai silpsta jų kvėpavimo raumenys, blogėja atsikosėjimas ir plaučių ventiliacija, didėja hospitalinės pneumonijos tikimybė, silpnėja galūnių jėga, mažėja mobilumas, blogėja periferinė kraujotaka ir žaizdų gijimas (9,10). Toks neigamas azoto balansas yra dar labiau išreikštas esant ūminiam inkstų pažeidimui.

Ūminis inkstų pažeidimas (ŪIP) yra neatsiejama dauginio organų disfunkcijos sindromo dalis ir pasireiškia beveik 60 % pacientų, gydomų intensyvios terapijos skyriuose (11). Didžioji dalis nustatomų pažeidimų yra pirmos ir antros KDIGO (angl. „Kidney disease improving global outcomes“)

stadijos ir dažnai yra lydinči patologija, nereikalaujanti intensyvios terapijos. Tačiau apie 25% atvejų yra ypatingai sunkūs ir grėsmingi gyvybei, jie gydomi pasitelkiant pakaitinę inkstų terapiją (PIT) (12–14). Didelio ŪIP dažnio intensyvios terapijos pacientams kilmė yra daugiaveiksmė. Visų pirma, kritinės būklės dažniausiai patiria polimorbidiniai pacientai ir taip jau turintys blogesnę inkstų funkciją, ilgą laiką sergantys diabetu, arterine hipertenzija ar kitomis inkstų kraujotaką veikiančiomis ligomis. Antra, inkstų funkcijos pažeidimas tamptai siejamas su kvėpavimo, širdies ar kraujotakos nepakankamumu (11). Trečia, priemonės, sudarančios klasikinę intensyvios terapijos gydymą, neretai yra kenksmingos inkstų veiklai, pavyzdžiui, dideli kiekiai transfuzuojamų kraujo produktų, kurių likutiniai apykaitos junginiai užkemša inkstų laidžiąsias membranas, arba ilgą laiką trunkanti terapija vazopresoriais, sukelianti inkstų kraujagyslių spazmą (13). Visi šie faktoriai modifikuoja inkstų kraujotaką, sukelia išemiją ir reperfuziją, oksidacinį stresą ir vietinę inkstų bei sisteminę organizmo uždegiminę reakciją.

Inkstų funkcijos pažeidimas yra nepriklausomas veiksnys, lemiantis blogesnes pacientų kliniškes išėtis: prailgintą laiką intensyvios terapijos ar kituose ligoninės skyriuose, didesnį sergamumą ir mirštamumą, blogesnes atokias išėtis (15–17). Inkstų funkcijos pažeidimas neturi specifinio gydymo. Inkstų funkcija gerėja gydant pirminę ligą, sukėlusią dauginį organų funkcijos nepakankamumą. Jei inkstų pažeidimas yra išreikštas, organizmas yra perkraunamas skysčiais ir medžiagų metabolizmo likučiais – atsiranda gyvybei grėsmingi homeostazės sutrikimai. Tokiu atveju yra pradedama pakaitinė inkstų terapija (18,19). Pakaitinė inkstų terapija yra vykdoma prijungiant pacientų kraujotaką prie pakaitinės inkstų terapijos mašinos ir taip užtikrinant išorinę dalelių klirensą ir skysčių pašalinimą. Nėra vieningų gairių, kaip reikėtų taikyti pakaitinę inkstų terapiją intensyvios terapijos pacientams, todėl pateikiamos skirtingos metodikos, atsižvelgiant į antikoaguliacijos, dializės ar filtracijos poreikį, pakaitinių tirpalų įvedimo schemas, filtrų membranų specifiką, individualius pacientų poreikius (20,21). Taip pat minimi skirtingi būdai užtikrinti PIT efektyvumą remiantis smulkiųjų dalelių klirensu, išvestiniais parametrais iš dializinių tirpalų dozių ir santykių, homeostazės pokyčių. Deja, siekiant didesnio efektyvumo ir smulkiųjų dalelių klirenso, kartu yra šalinama ir organizmui būtinos, tačiau rutiniškai praktikoje nematuojamos medžiagos – aminorūgštys. Teigiama, kad per vieną pakaitinės inkstų terapijos parą yra netenkama vidutiniškai 14-22 gramų įvairių aminorūgščių (22–24).

Manoma, kad pradėjus pakaitinę inkstų terapiją ir sukūrus dar vieną papildomą aminorūgščių netekties šaltinį, neigiamas azoto balansas dar labiau padidės (25). Tačiau atliktų tyrimų apimtis labai maža ir rezultatai tik

kokybiniai, trūksta patikimos informacijos apie netenkamą aminorūgščių kieki kritinės būklės metu ir įtaką klinikinėms išeitims. Dėl to tiksliai pasakyti, ar pacientų blogesnę klinikinę išeitį lemia jų sunki būklė, ar pakaitinės inkstų terapijos neišvengiamas žalingas efektas - sunku (26–28). Akivaizdu, kad ši terapija, kaip ir bet kuri gydymo metodika, turi šalutinių poveikių. Atsižvelgiant į tai, yra ypatingai svarbu, kuo tiksliau valdyti pakaitinės inkstų terapijos procesą ir jį adaptuoti kiekvieno paciento poreikiams (24). Deja, kol kas nėra sukurta technologija, kuri leistų personalizuoti pakaitinę inkstų terapiją reguliuojant jos intensyvumą. Viena to priežasčių – limituotos galimybės nustatyti šlapalo, aminorūgščių ir kitų metabolitų koncentracijas prie paciento lovos realiu laiku.

2.2. Tyrimo tikslas

Įvertinti kritinių būklių pacientų metabolizmą ir aminorūgščių homeostazę taikant pakaitinę inkstų terapiją, susieti šiuos rodiklius su klinikinėmis išeitimis.

2.3. Tyrimo uždaviniai

1. Suformuoti kritinių būklių pacientų kohortą, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija ir dirbtinė plaučių ventiliacija.
2. Įvertinti kritinių būklių pacientų metabolizmą, atsižvelgiant į jų kalorijų poreikį ir deguonies apykaitą.
3. Nustatyti sistemines ir pakaitinės inkstų terapijos metu netenkamas aminorūgščių koncentracijas.
4. Susieti netenkamų aminorūgščių kiekius su pacientų klinikinėmis išeitimis.
5. Dalyvauti sukuriant naują elektrocheminę biosensorių technologiją aminorūgščių detekcijai.

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. Kritinių būklių ligonių metabolizmas

3.1.1. Makromolekulių ir mikromolekulių homeostazė

Kritinių būklių ligoniai patiria biocheminius pokyčius, nulemiančius riebalų, baltymų ir gliukozės apykaitą.

Glikogeno atsargos kritinės būklės metu, kaip ir bet kokio kito streso organizmui metu, baigiasi per pirmą parą (29). Glikogenas suskaidomas iki gliukozės, gliukozė savo ruožtu mobilizuojama į kraujotaką. Gliukozės patekimas į audinius reguliuojamas per glut1, glut2, glut3 ir gliut4 receptorius, kurių gebėjimas transportuoti gliukozę priklauso nuo insulino. Kritinės būklės metu atsiradęs rezistentiškumas insulinui ir didesnis gliukozės judėjimas per nuo insulino nepriklausančius receptorius į smegenis, širdį turėtų būti traktuojamas kaip apsauginis mechanizmas. Audiniuose gliukozė neoksiduojama energijai, o naudojama kaip statybinis blokas, dalyvauja atstatant audinio vientisumą ir vykdamas jo funkcijas. Todėl ypatingai svarbu užtikrinti pakankamą gliukozės kiekį kraujotakoje kritinės būklės katabolinės fazės metu.

Baltymų apykaitą lemia metabolinė audinių aplinka ir katabolizmui palankios sąlygos (6,30). Esant padidėjusiam stresinių hormonų kiekiui pradedamas baltymų, daugiausia raumenyse, skaidymas iki aminorūgščių, dažniausiai glutamino. Šios aminorūgštys yra mobilizuojamos į kraujotaką ir keliauja į kepenis, kur panaudojamos gliukoneogenezei. Šis mechanizmas turėtų būti vertinamas kaip gyvybiškai svarbus gliukozės gamybos kelias – kito endogeninio būdo esant stresui organizmas gliukozei gauti neturi. Net ir duodant gliukozės egzogeniškai, šis metabolinis kelias nėra nutraukiamas. Kituose audiniuose, ne raumenyse, esančių baltymų gamyba gali didėti, jei tai audiniai, kurie gauna pakankamai gliukozės ir yra atsakingi už tam tikrą tuo metu reikalingą funkciją, pvz.: kepenys ir uždegiminiai baltymai, imuninis audinys ir imuniteto vektoriai.

Riebalų metabolizmas kritinės būklės metu gana inertiškas. Iš esmės riebalai, esant stresiniams hormoniniams pokyčiams audiniuose, yra po truputį skaidomi, didėja triacilgliceridų koncentracija kraujotakoje. Tačiau tam, kad jie būtų pakankamai aktyviai panaudojami oksidavimui ir energijos gamybai, reikalinga gliukozė. Riebalų panaudojimas energijai tampa ypatingai svarbus rimstant katabolinei fazei ir pereinant į anabolinę fazę, bet neužtikrinant pakankamos paciento mitybos(31,32).

3.1.2. Metabolizmo įvertinimas

Metabolizmo įvertinimui naudojami keli apibrėžimai. Pagrindinis įvertis, naudojamas visuomenės sveikatos srityje - organizmo per parą sunaudojamas energijos kiekis (angl. „energetic expense daily total“ - EEDT). Pasaulio sveikatos organizacija apibrėžia EEDT: „Tai toks energijos kiekis, kuris reikalingas užtikrinti balansą tarp energijos suvartojimo ir pagaminimo, vertinant vidutinio kūno svorio, sudėties ir fizinio aktyvumo sveiką individą, atsižvelgiant į fiziologines būkles: augimą, nėštumą, maitinimą, senėjimą. Taigi, EEDT sudaro: bazinis metabolinis suvartojimas (angl. „metabolic basal rate“ – MBR), termogenezei sunaudojama energija (angl. „termogenesis endogenous“ – TE) ir fiziniam aktyvumui sunaudojama energija (angl. „energetic expense linked to the physical activity“ – EEPA) (33).

Dažniausiai intensyvioje terapijoje naudojamas kitas metabolizmo įvertis – energijos kiekis, sunaudojamas poilsio metu, neatmetant energijos, naudojamos maistui įsisavinti (angl. „resting energy expenditure“ – RES). RES yra minimalus energijos kiekis, reikalingas palaikyti gyvybę ir atliepti visus metabolinius organų poreikius ir termogenezę. Tai sudaro apie 60-70% EEDT. Perioperacinėje medicinoje taip pat naudojamas ir standartizuotas energetinis vienetas, skirtas įvertinti individualaus paciento RES ir EEPA atsižvelgiant į jo kūno masę – metabolinis ekvivalentas (angl. „metabolic equivalent of task“ – MET). Iš esmės 1 MET – tai RES išraiška, kas būtų 4.184 kJ energijos 1kg per vieną valandą (33).

Dažniausiai naudojami metodai energijos sunaudojimui įvertinti yra: RES nuspėjančios lygtys, kalorimetrija, bioelektrinio imėdpsanso analizė ir dvigubai žymėto vandens svėrimas.

3.1.2.1. Metabolizmo įvertinimas naudojant lygtis

Metabolizmo lygis gali būti nustatomas remiantis paciento RES. Paprasčiausias būdas jį nuspėti – panaudoti nuspėjimui skirtas formules, į kurias įeina lytis, svoris, amžius (1 lentelė). Teigiama, kad lytis turi įtakos bendram RES – jis būna mažesnis. Taip pat įtaką daro ir amžius, su kiekviena dešimtimi metų mažinantis RES. Svarbu pastebėti, kad dėl sveikos gyvensenos ir išliekančio fizinio aktyvumo EEDT gali ir nesiskirti, tokiu atveju EEPA kompensuoja mažėjančią MBR. Lygtys yra ganėtinai tikslios, kai naudojamos visuomenės sveikatos kontekste, sveikiems žmonėms. Tačiau jos yra kritikuojamos, kai naudojamos kritinių būklių metu, dėl nenusėjamai kintančio MBR, TE ir RES (33) (1 lentelė).

1 lentelė. Energijos suvartojimą nuspėjančios lygtys

Autorius ir metai	Imtis/lytis	Svorio kategorija	Amžius metais	Nuspėjamoji RES lygtis
Harris ir Benedict (1919)	239 /V-M	Normalus svoris	29±14 (X±SD)	66,47+13,75 x svoris+5,0 x ūgis – 6,75 x amžius
WHO/FAO/UNU (1985)	2526/ V-M	Normalus svoris, viršsvoris, nutukimas	19 - 82	[1] 18-30: 15,3 x svoris + 679 31-60: 11,6 x svoris + 879 >60: 13,5 x svoris + 487 [2] 18-30: 15,3 x svoris - 27 x ūgis + 717 31-60: 11,3 x svoris +16 x ūgis +901 >60: 8,8 x svoris +11,28 x ūgis + 1071
Huang (2004)	1038/ V-M	Nutukimas	44±12 (X±SD)	71,767 – 2,337 x amžius + 9,996 x svoris + 4,132 x ūgis + 257,293
Owen (1987)	60/V	Normalus svoris, nutukimas	18 - 82	879+10,2 x svoris
Mifflin (1990)	498/ V-M	Normalus svoris, viršsvoris, nutukimas	19 - 78	9,99 x svoris +6,25 x ūgis – 4,92 x amžius + 5
Livingston (2005)	1422/ V-M	Viršsvoris, nutukimas	18-96	293 x svoris ^{0.4330} - 5.92 x amžius
Nelson (1992)	213/ V-M	Normalus svoris, viršsvoris, nutukimas	18 - 60	105 x NRKM+21,7 x FMRM
Bernstein (1983)	202/ V-M	Viršsvoris, nutukimas	40±12 (X±SD)	11,02 x svoris + 10,23 x ūgis – 5,8 x amžius - 1032
Cunnimgham (1991)	239/ V-M	Normalus svoris	29±14 (X±SD)	21,6 x NRKM+370

1 lentelė. Sutrumpinimai: V: vyras; M: moteris; X: vidurkis; NRKM: neriebalinė kūno masė; RM: riebalų masė. Lentelėje matosi, kad visose lygtyse naudojamas svoris, NRKM ir RM kilogramais, aukštis centimetrais (išskyrus WHO/FAO/UNU, kuris naudoja aukštį metrais); amžius metais. Visose lygtyse naudojamos ramybės energijos sąnaudos kcal per dieną, išskyrus Nelsoną, kuris naudoja energijos sąnaudos ramybės būsenoje kJ/dieną.

Dažniausiai naudojama Harris – Benedict lygtis, publikuota 1919 metais, Bostone atlikto tyrimo duomenimis, kurio metu buvo įvertinta 136 vyrų ir 103 moterų kūno masės indeksas ir amžius, bei jo poveikis RES (34).

3.1.2.2. Metabolizmo įvertinimas naudojant kalorimetriją

Kalorimetrija yra skirta išmatuoti ir įvertinti energijos konversiją organizme remiantis šilumos susidarymo procesu. Kalorimetrija gali būti tiesioginė ir netiesioginė. Tiesioginės kalorimetrijos metu EEDT nustatoma patalpinus individą į specialią kamerą, kuri uždara ir turi galimybę išmatuoti temperatūros pokyčius - absoliučią organizmo termogenezę radiacijos, konvekcijos ir garavimo metu. Dažniausiai tam naudojama Atwater kamera, kuri šiuos virsmus registruoja panaudodama vandenį, ant sienų sujungtą su specialiais termometrais. Toks metodas sudėtingas ir neįmanomas klinikinėje praktikoje. Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojama netiesioginė kalorimetrija (35).

Netiesioginė kalorimetrija yra paremta tuo, kad bet kokia medžiaga, iš kurios gaunama energija, turėtų pereiti pilną oksidacijos procesą sunaudojant vieną deguonies molekulę ir pagaminant vieną anglies dvideginio ir vandens molekulę. Tokiu būdu galima įvertinti susidariusį energijos (šilumos) kiekį žinant sunaudoto deguonies ir pagaminto anglies dvideginio tūrius. Tokia tiesioginė išėiga yra būdinga gliukozei ir riebalams, tačiau vertinant baltymus reikalingas papildomas koeficientas, nes baltymai nėra iki galo tiesiogiai metabolizuojami iki anglies dvideginio ir vandens, taip pat išsiskiria ir azotas. Taigi, netiesioginės kalorimetrijos metu, jeigu pritaikoma dujų analizė uždareme kontūre, galima tiesiogiai vertinti dujų tėkmę, nustatyti koncentracijas, tą panaudojus gauti tūrių pokytį per laiką ir suskaičiuoti susidariusios šilumos kiekį. Taip gaunamos per parą oksidacijai sunaudotos energijos kalorijos, kitaip sakant RES. Tam naudojama modifikuota Weir lygtis:

$$\begin{aligned}
 EE \text{ suaugusiems} \left(\frac{k\text{kal}}{\text{diena}} \right) &= 5,5 \times VO_2 \text{ (ml/min)} + 1,7 \times VCO_2 \text{ (ml/min)} \\
 &- 2 \times UN \left(\frac{g}{\text{diena}} \right)
 \end{aligned}$$

$$EE \text{ vaikams} \left(\frac{k\text{kal}}{\text{diena}} \right) = 5,5 \times VO_2 \text{ (ml/min)} + 1,7 \times VCO_2 \text{ (ml/min)}$$

$$RQ = VCO_2/VO_2$$

Svarbu pastebėti, kad tai bus dydis, priklausomas nuo EEPA, TE ir MBR; dėl to vertinant RES privalomos sąlygos, kurios užtikrinta, kad EEPA, mitybos ir TE poveikis minimalus. (2 lentelė).

2 lentelė. Ramybės būsenos kriterijai

Kriterijus	Sveiki asmenys
Badavimas	Praėjus bent 4-5 valandoms nuo paskutinio maisto.
Alkoholio, nikotino, kofeino vartojimas	Mažiausiai 2 valandos po šių medžiagų vartojimo (atsižvelgiant į jų kiekį)
Poilsio periodas	10-20 min. iki matavimo.
Fizinio aktyvumo ribojimas	2 valandos iki matavimo vengti bet kokios aerobinės/anaerobinės treniruotės, jei kalbama apie aukšto apkrovimo fosfogenines treniruotes – 14 valandų.
Aplinkos sąlygų kontrolė	Aplinkos temperatūra 20-25 laipsniai C.
Prietaisų kontūrai	Griežta sandarumo kontrolė vengiant dujų netekimo.
Ramybės būseną („Steady-state“)	Atmetamos pirmos 5 min., po to ieškoma 5 min. intervalo, kuriame būtų ne didesnis negu 10% variabilumas tarp išmatuotų O ₂ ir CO ₂ tūrių.
Matavimų skaičius per parą	Užtenka vieno matavimo, jei pasiekama ramybės būseną. Jei ramybės būseną neįmanoma – rekomenduojama bent 2-3 matavimai per parą skirtingu paros metu.
Kokybės kontrolė	Respiracinio koeficiento reikšmė <0,7 arba daugiau 1,0 gali indikuoti matavimo protokolo pažeidimą.

2 lentelė. Parengta pagal „Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine“, Elsevier licencijos NR: 5943510601355. (36)

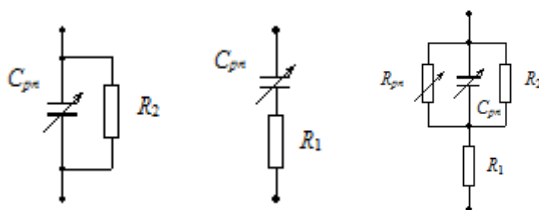
Akivaizdu, kad kai kurias sąlygas intensyvioje terapijoje galima išpildyti, bet kai kurių ne. Pavyzdžiui, maitinimo nutraukimas 4 valandoms dėl netiesioginės kalorimetrijos matavimo sukeltų neproporcingai didesnę žalą, negu gautų duomenų panaudojimo metu sukurta nauda. Pagrindiniai praktiniai ir techniniai aspektai, atliekant netiesioginę kalorimetriją kritinių būklių ligoniams yra šie (37):

- Netiesioginės kalorimetrijos matavimui įtakos turės oro nuotėkis ventiliatoriaus grandinėje ar aplink dirbtinius kvėpavimo takus, arba parenchiminis nuotėkis plaučiuose iš fistulių, pneumotorakso ar krūtinės drenų, esant poodinei emfizemai ir t.t. Dėl šios priežasties nepatartina matuoti paciento, ventiliuojamo NIV (neinvaziniu režimu), naudojant kaukę ar kitą NIV sąsają.

- Kraujo filtravimas, pvz., intermituojanti hemodializė arba peritoninė dializė turės įtakos netiesioginės kalorimetrijos tikslumui dėl CO₂ pašalinimo per membraną. Šis kiekis yra minimalus, remiantis MECCIAS studijos duomenimis (ref).
- Netiesioginės kalorimetrijos negalima atlikti esant diazoto monoksido (N₂O) dujoms, anestezijos su N₂O metu arba per 3–4 valandas po jos.
- FiO₂ turi būti < 0,85 ir turi būti pastovus. Ventiliuojamiems pacientams, kurių FiO₂ > 0,7 ir PEEP > 12 cm H₂O, VO₂ ir VCO₂, matavimai mažiau patikimi.
- Kadangi drėgmė turi įtakos jutiklių veikimui, matavimo metu dispersija į oro lašelius nerekomenduojama.
- Neventiliuojamiems pacientams matavimus galima atlikti tik nutraukus deguonies terapiją.

3.1.2.3. Metabolizmo įvertinimas naudojant bioelektrinio imedanso analizę

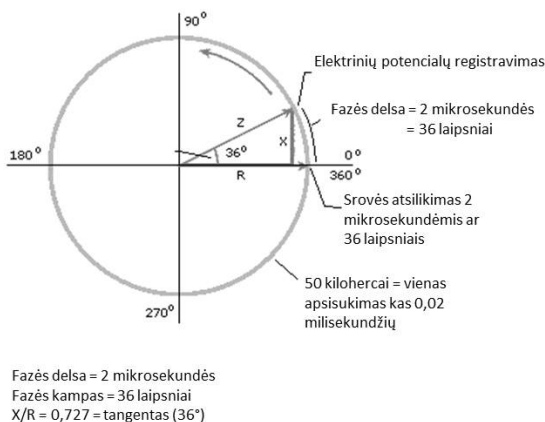
Bioelektrinio imedanso analizė (BIA) – tai pigus, saugus, greitas, lengvai atliekamas tyrimo metodas – šiuo metu tiksliausias lengvai prieinamas neintervencinis tyrimo būdas, leidžiantis nustatyti kūno sudėtį ir paciento kūno sandarą (38,39). Analizės metu imedansas yra išmatuojamas per kūną leidžiant fiksuoto stiprio skirtingų dažnių elektros impulsą. Kai impulsas yra žemų dažnių (5kHz), elektros srovė eina ekstraląstelinio tarpu ir nepereina per ląstelių membranas – tokiu būdu gaunama pasyvioji ekstraląstelinio tarpo varža (R₂). Kai impulsas yra aukštų dažnių (200kHz ir daugiau), elektros srovė eina vienodai ląstelinio ir ekstraląstelinio tarpu, taip gaunama pasyvioji viso kūno varža (R₁). Kai impulsas yra vidutinio dažnio (50kHz), elektros srovė eina ir ekstraląstelinio, ir intraląstelinio tarpu sukurdamą R₁ ir R₂. Tačiau eidamos ląstelių membranomis dalelės kondensuojasi, nes ląstelių membranos veikia kaip kondensatoriai elektros grandinėje, kaupdamos kažkiek dalelių ir sukurdamos papildomą reaktyviąją varžą (R_{pr}). Taigi 50kHz dažnio elektros srovė, eidama kūnu, sutinka pasipriešinimą – imedansą – nulemtą trijų veiksnių: ekstraląstelinės, intraląstelinės ir reaktyviosios varžos (žr. 1-2 pav.). Pagal šių varžų dydžius, panaudojus populiarią atskaitos lygtį, galima išaiškinti, kokia yra paciento kūno sudėtis: riebalų, liesosios masės, raumenų, ekstra ir intraląstelinio vandens dalys.



1 paveikslas. Bioelektrinio impedanso analizės veikimo principai: elektros grandinės.

1 paveiksle vaizduojamos bioelektrinio impedanso analizatoriuje analizės metu naudojamos elektros grandinės. Pirmoji grandinė rodo žemo dažnio (5kHz) elektros srovę, einančią tik ekstraląstelių tarpu: C_{pr} – ląstelės membrana, veikianti kaip kondensatorius ir sustabdomi elektros srovę, R_2 – ekstraląstelinė varža. Antrojoje grandinėje vaizduojama aukšto dažnio elektros (250kHz) srovė, nediferencijuotai einanti per ląsteles ir ekstraląstelinį tarpą, atitinkamai sukurdamą viso kūno varžą (R_1). Trečiojoje grandinėje, kurioje išreikšti visi bioelektrinio kūno impedansą sukeliantys komponentai, vaizduojama ekstraląstelinis ir intraląstelinis tarpu einanti vidutinio dažnio (50kHz) elektros srovė.

Prie 50kHz srovės gautą bioelektrinį impedansą apibendrina fazės kampas (FK). Fazės kampas – tai santykis tarp intraląstelinės ir ekstraląstelinės varžos komponentų, išreikštas laipsniais, atsižvelgiant į elektros srovės laiko poslinkį jai einant paciento kūnu. Kitaip sakant, fazės kampas – tai R_2 ir R_1 sumos bei R_{pr} tangento reikšmė.



2 paveikslas. Bioelektrinio impedanso analizės veikimo principai: fazės kampas

2 paveiksle BIA sudedamosios dalys vaizduojamos trigonometriškai. Apskritimo ilgis žymi laiką, per kurį elektros srovė eina kūnu, tai yra 0,002 milisekundės prie 50kHz dažnio srovės. Fazės delta – tai individualus kiekvieno tiriamojo matmuo, tiesiogiai proporcingas jo mitybos būklei ir bioimpedansui. FK rodo kūno gebėjimą stabdyti elektros srovę ir yra matuojamas laipsniais, suskaičiuojamais pagal Pitagoro teoremą

panaudojus X (aktyviosios varžos) ir R (pasyviosios varžos) dydžius. FK yra trigonometrinis fazės delsos atitikmuo, X ir R tangentas.

Suprastėjus pacientų mitybai keičiasi fazės kampo reikšmė. Į organizmą nepatenka pakankamai reikiamų mitybinių medžiagų, sutrinka ląstelės membranų sintezė. Viena vertus, integralumą praradusios ląstelės membranos praranda gebėjimą kondensuoti elektros srovę ir sukurti reaktyviąją varžą, didinančią FK reikšmę. Kita vertus, kraštutiniu atveju, dėl nepakankamos mitybos ląstelėse nebeužtenka energijos adenozintrifosfato gamybai, sutrinka membraninių siurblių darbas, ląstelėse įsivyrėja hidrozę ir apoptozę. Tokios ląstelės itin vandeningos ir sukuria mažai varžos.

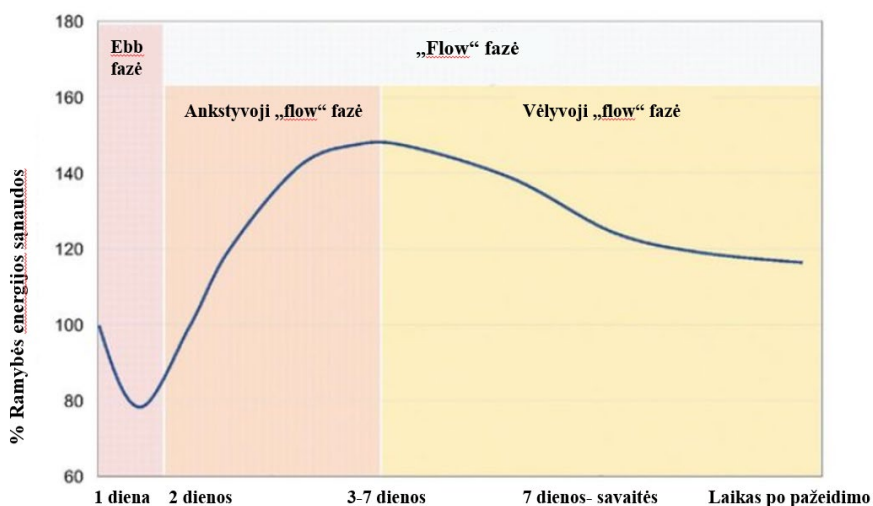
Apibendrinant bioelektrinio impedanso analizės rezultatus, aktyviąją, pasyviąją varžas galima panaudoti nustatyti MBR pagal tai, kokių audinių ir kiek organizme yra. Dažniausiai intensyvioje terapijoje naudojamas neriebiosios kūno masės indeksas (angl. „fat free mass index“ -neriebalinės kūno masės indeksas – NR-KMI). Jis naudojamas mitybos nepakankamumui diagnozuoti remiantis ESPEN draugijos gairėmis, tačiau yra labai tampriai susijęs su metabolizmu – raumenys yra bene aktyviausiai energija gaminantis ir šilumą produkuojantis audinys, tiesiogiai lemiantis ne tik MBR ramybės metu, bet ir RES arba EDPA (6).

3.1.2.4. Metabolizmo įvertinimas naudojant žymėto vandens svėrimą

Šis metodas yra paremtas vandens organizme metabolizmu. Individui duodama išgerti dvigubai žymėto vandens (stabiliais deuterio ir deguonies radikalais). Vėliau 7 dienas renkamos vandeningos išskyros (seilės, šlapimas, išmatos, kita) ir atliekama masių spektrometrija nustatant minėtų izotopų koncentracijas. Skirtingas šių izotopų išskyrimas leidžia nustatyti skirtumus tarp O₂ ir CO₂ išsiskyrimo ir nustatyti EEDT. Tai labai tikslus metodas, tačiau sudėtingai atliekamas, invazyvus ir neįmanomas klinikinėje praktikoje (33).

3.1.3. Intensyvios terapijos pacientų metabolizmo fenotipai

Anksčiau aprašyti makromolekulių ir mikromolekulių kitimai kritinės būklės ligoniams pasireiškia skirtingai. Tas pats ligonis gydymo metu gali turėti labai dinamišką atsaką į ligą vertinant kasdien nuo pirmos iki paskutinės gydymo ITS dienos. Šiuolaikinėje literatūroje dominuoja koncepcija, atskirianti normalų, hiperkatabolinį ir hipokatabolinį metabolizmo tipus (35) (3 pav.).



3 paveikslas. Metabolizmo eiga kritinės būklės metu

3 paveiksle Y ašyje nurodytos ramybės energijos sąnaudos, įvertintos procentais, X ašyje nurodyta kritinės būklės diena. Mėlyna linija žymi tipinę pacientų eigą. (Adaptuota iš Delsoglio et al., pagal CC-B licenziją, (40)).

Skirtumas tarp RES ir paciento pamatuoto energijos kiekio gali būti teigiamas arba neigiamas. Jei skirtumas teigiamas, traktuojama, kad pacientas yra hipokatabolizme. Jei skirtumas yra neigiamas – hiperkatabolizme.

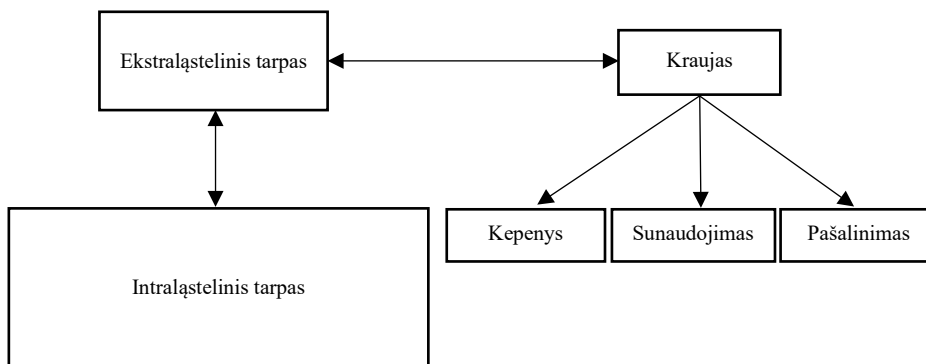
Pirmomis valandomis po įvykio, lemiančio kritinę būklę, organizmo metabolizmas gali būti sulėtėjęs dėl kraujotakos centralizacijos išsiskyrus ūminio atsako katecholaminams ir baltymams, o energijos gamyba maža ir nukreipta į gyvybiškai svarbius organus (smegenis, širdį, antinksčius). Per artimiausias keletą dienų tikėtinas kritinės būklės paciento metabolizmas turėtų intensyvėti, pereiti į hiperkatabolinį. Jo metu, kaip ir anksčiau aprašyta, audiniuose, turinčiuose daug baltymų, pasikeičia hormoninė ir reguliacinė aplinka, vyksta proteolizė ir susidariusios aminorūgštys difunduoja į kraujotaką ir keliauja gliukoneogenezei kepenyse. Tai aktyvus procesas, jo metu energijos poreikis didesnis, ir, jei pacientas turi baltyminių rezervų, patenkinamas. Galutinis rezultatas – padidėjusi gliukozės produkcija, gali atsirasti stresinė hiperglikemija. Šiomis dienomis paciento rezervai mažėja, tačiau per pirmąją savaitę pradėdama klinikinė mityba, kuri gali kažkiek kompensuoti mikromolekulių poreikį. Dažniausiai pasveikus arba sveikstant nuo kritinės ligos, metabolizmo intensyvumas grįžta į pradinį lygį, nusistovi energijos poreikis, gali prasidėti anaboliniai procesai. Perėjus į sveikimo fazę

metabolizmas vėl intensyvėja, bet dėl to, kad energija reikalinga atkurti baltymus audiniuose, tai – naudingas ir reikalingas procesas (41).

3.2. Aminorūgščių homeostazė

3.2.1. Aminorūgščių homeostazė kritinės būklės metu

Pagrindinis aminorūgščių šaltinis organizme – audiniai. Aminorūgštys, kaip sudedamoji baltymų dalis, įeina į struktūrinių junginių, raumenų, jungiamojo audinio elementų sudėtį. Kritinės būklės metu prasidėjus katabolizmui skirtingi baltymai gali būti skirtingai panaudojami, suskaldomi arba gaminami, todėl aminorūgščių produkcijos/sunaudojimo kiekiai gali skirtis (42). Aminorūgščių kinetikai nagrinėti reikėtų panaudoti bent trijų kompartmentų analizės modelį. (žr. 4 pav.).



4 paveikslas. Trijų kompartmentų modelis aminorūgščių kinetikai analizuoti

4 paveiksle juodais keturkampiais vaizduojami trys pagrindiniai kompartmentai: intraląstelinis tarpas (didžiausias), ekstraląstelinis tarpas (vidutinis), kraujotaka (mažiausias). Taip pat mažiausiais kvadratais nurodyti minorūgščių metabolizmo galutiniai keliai. Rodyklės žymi molekulių judėjimo kryptį.

Naudojant tokį modelį, kiekvienai aminorūgščiai galima apibrėžti homeostazės taisykles. Pirma, didžioji jų dalis bus intraląsteliniame tarpe, audiniuose. Vykstant proteolizei, jų koncentracija ląstelės viduje didės, atsiradus koncentracijų gradientui pradės didėti ekstraląsteliniame tarpe. Susidaręs depas bus mobilizuojamas į kraują, jei yra pakankamai gera kraujotaka. Bet kokių atveju kiekis ekstraląsteliniame tarpe ir kraujo sudėtyje išlieka mažas, palyginus su kiekiu ląstelių viduje. Todėl koncentracijos padidėjimas/sumažėjimas neparodo tikrojo aminorūgščių susidarymo padidėjimo/sumažėjimo. Tas pats galioja ir aminorūgščių eliminacijai (kepenyse, atgal audiniuose ar pašalinant per retikuloendotelinę sistemą,

inkstus ar kita). Deja, tikslaus būdo, kaip įvertinti aminorūgščių kiekį ir koncentracijas audiniuose, kol kas nėra, naudojami tik eksperimentiniai mikrodializės tyrimai tiesiogiai imant mėginius iš audinių. Kol kas daugiausiai duomenų yra atlikta nustatant aminorūgščių koncentracijas kraujo sudėtyje. Tyrimuose, atliktuose lyginant sveikų ir kritinių ligonių populiacijas, galime matyti, kad bendra aminorūgščių koncentracija kraujo sudėtyje yra sumažėjusi iki 1,794 mmol/l lyginant su sveikų žmonių 2,509 mmol/L. Nors bendra aminorūgščių koncentracija kritiniams ligoniams yra sumažėjusi, atskirų aminorūgščių koncentracija gali ir didėti, pavyzdžiui, tau-metilhistidino ir fenilalanino. Detaliausiai aminorūgščių koncentracijas aprašė Deutz et al. (43) (3 lentelė).

33 lentelė. Sveikų ir kritinės būklės pacientų aminorūgščių koncentracijos

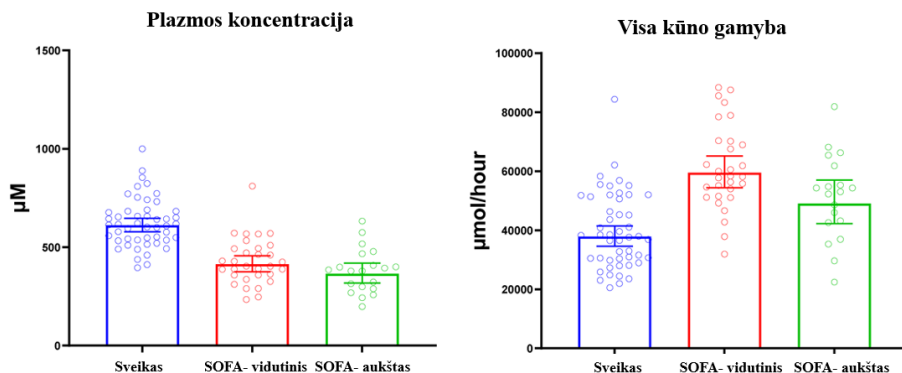
	Sveiki (n=49)	ITS (n=51)	P reikšmė
Aspartatas	2	1,6	0,051
	[1,7, 2,4]	[1,4, 1,9]	
Glutamatas	60,5	37,3	0,00004
	[51,8, 70,8]	[31,6, 44,0]	
Hidroksiprolinas	10,8	6,2	0,00002
	[9,0, 12,9]	[5,2, 7,3]	
Asparaginas	57,6	60,4	0,494
	[53,7, 61,7]	[53,7, 67,9]	
Glutaminas	612	394	<0,00001
	[577, 648]	[364, 427]	
Citrulinas	30,1	17,9	<0,00001
	[27,3, 33,1]	[15,5, 20,7]	
Serinas	74,5	58,3	0,00017
	[69,5, 79,9]	[52,8, 64,4]	
Glicinas	232	131	<0,00001
	[210, 256]	[118, 146]	
Argininas	67,7	47,2	0,00001
	[62,7, 73,2]	[41,4, 53,9]	
Treoninas	100	96,5	0,622
	[92,4, 109]	[109, 85,2]	
Alaninas	303	151	<0,00001
	[283, 324]	[132, 172]	
Taurinas	37,1	30,8	0,069
	[34,3, 40,1]	[25,5, 37,1]	
Prolinas	158	120	0,00072

	Sveiki (n=49)	ITS (n=51)	P reikšmė
	[145, 172]	[106, 137]	
Tau-metilhistidinas	3,85	6,57	0,00003
	[3,44, 4,31]	[5,32, 8,10]	
Valinas	166	155	0,307
	[156, 177]	[139, 174]	
Metioninas	18,9	21,1	0,245
	[17,8, 20,1]	[17,7, 25,2]	
Izoleucinas	56,5	58,9	0,595
	[52,1, 61,1]	[51,4, 67,6]	
Leucinas	106	102	0,587
	[98,0, 115]	[89,4, 116]	
Tryptofanas	37,2	22,4	<0,00001
	[14,5, 40,1]	[19,7, 25,5]	
Fenilalaninas	47,2	63,2	0,00002
	[44,6, 49,9]	[56,4, 70,8]	
Ornitas	49,1	50,4	0,77
	[45,1, 53,5]	[43,3, 58,6]	
Histidinas	69,7	45	<0,00001
	[65,3, 74,5]	[41,6, 48,6]	
Lizinas	166	128	0,00011
	[155, 178]	[115, 142]	
Šakotos grandinės amino rūgštis	330	319	0,616
	[308, 353]	[284, 358]	
Nepakeičiamosios aminorūgštys	771	710	0,125
	[729, 816]	[649, 777]	
Pakeičiamosios aminorūgštys	1653	1222	<0,00001
	[1572, 1737]	[1129, 1322]	
Bendra amino rūgščių koncentracija	2509	1794	<0,00001
	[2377, 2648]	[1667, 1932]	

3 lentelė. Reikšmės matuojamos μM : geometrinis vidurkis [95% PI] arba vidurkis (apskaičiuoti skirtumai). Statistinė analizė apie logtransformuotus duomenis atliekama nesuporuotu t-testu, paryškintos reikšmės $p < 0,05$. Adaptuota ir išversta remiantis Nicolaas E.P. Deutz et al., Elsevier licencijos numeris: 5943460743891 (43).

Deutz et al. 2021 metais straipsnyje aprašė ne tik atskirų aminorūgščių koncentracijas, bet taip pat atliko ir žymėtų aminorūgščių infuziją bei tolimesnį jų vertinimą audiniuose ir kraujo sudėtyje. Šio tyrimo rezultatai

parodė, kad didžioji dalis aminorūgščių produkcijos audiniuose yra suaktyvėjusi, tai yra vyksta aktyvi proteolizė. Susidariusios aminorūgštys patenka į kraujotaką, tačiau jų koncentracija yra sumažėjusi dėl eliminacijos gliukoneogenezei. Kartu tyrėjai aprašo ir bendrą padidėjusią baltymų resintezę iš didelio aminorūgščių depo audiniuose, tikėtina ūminės fazės baltymams, audinių rekonstrukcijai. Vienas svarbiausių studijos atradimų yra bendrosios aminorūgščių koncentracijos sumažėjimo ir gamybos padidėjimo stratifikavimas pagal būklės sunkumą – nustatyta, kad sunkesniems ligoniams šie procesai aktyvesni (5 pav.).



5 paveikslas. Glutamino koncentracijos priklausomybė nuo būklės sunkumo

Paveiksle pateikiama glutamino koncentracija plazmoje (kairėje) ir visa kūno gamyba (dešinėje), sveikiems asmenims ir kritinės būklės pacientams, kurių SOFA balas yra vidutinis arba aukštas. Rodomi atskiri duomenų taškai ir geometrinis vidurkis su 95 % PI. Statistika yra tarp sveikų tiriamųjų ir kritinės būklės pacientų (koncentracija plazmoje: $p < 0,00001$, visa kūno gamyba: $p < 0,00001$) ir tarp kritinės būklės ligonių, kurių SOFA balas vidutinis arba aukštas (koncentracija plazmoje: $p = 0,0679$, visa kūno gamyba: $p = 0,032$). Adaptuota ir išversta remiantis Nicolaas E.P. Deutz et al., Elsevier licencijos numeris: 5943460743891 (43).

Jeigu aminorūgštys nėra panaudojamos baltymų resintzei ir keliauja į gliukoneogenezę, jos prie Krebso ciklo prisijungia priklausomai nuo to, kokia tai aminorūgštis. Likutinės azoto molekulės patenka į šlapalo gamybos ciklą ir virsta šlapalo amoniako arba tarpinių junginių pavidalu.

3.2.2. Laboratoriniai aminorūgščių nustatymo metodai

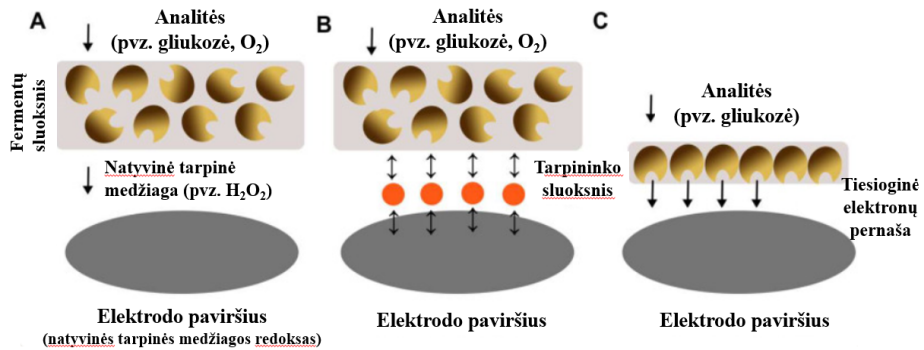
Aminorūgščių koncentracijos nustatomos laboratoriniais tyrimo metodais. Pagrindinis nustatymo iššūkis yra tai, kad aminorūgštys neturi aiškaus absorbcijos spektro nei natūralioje, nei fluorescencinėje šviesoje (44). Tai limituoja metodų kiekį, kurie gali būti naudojami jas nustatyti. Pagrindiniai naudojami metodai yra šie: plono sluoksnio chromatografija, aukšto tikslumo skystoji chromatografija, skystoji chromatografija – masių spektrometrija, dujų chromatografija – masių spektrometrija, kapiliarinė elektroforezė, magnetinis branduolių rezonansas, aminorūgščių analizatoriai (hidroliziniai), elektrocheminiai sensoriai (45) (4 lentelė).

4 lentelė. Aminorūgščių nustatymo metodai

Plono sluoksnio chromatografija	Nėra kiekybinio identifikavimo.
Aukšto tikslumo skystoji chromatografija	Efektyvi, plataus pritaikymo, jautri, bet lėta.
Skystoji chromatografija – masių spektrometrija	Prasta izomerų ir stereochemijos diferenciacija. Jonų šaltinio tarša.
Dujų chromatografija – masių spektrometrija	Mėginiai gali išgaruoti ir jonizuotis. Daugelio izomerų negalima atskirti.
Kapiliarinė elektroforezė	Silpnas atskyrimas. Reikalingas aukštas pH.
Branduolinis magnetinis rezonansas	Brangus metodas.
Aminorūgščių analizatorius	Brangus metodas.
Elektrocheminis sensorius	Vystoma technologija.

Visus metodus vienija tai, kad tai ilgi, daug resursų reikalaujantys matavimai. Norint kuriuo nors iš šių matavimų išmatuoti aminorūgštis, atliekama kraujo paėmimo procedūra, mėgintuvėlis gabenamas į sertifikuotą laboratoriją, galinčią specialiose kamerose paruošti mėginius ir atlikti masių spektrometriją ar kitą sudėtingą metodą. Tai mažiausiai keletą valandų trunkantis procesas, kuriam reikalingi specialūs brangūs reagentai. Viena iš šiuo metu daugiausiai aprašomų ir tyrinėjamų sričių – biocheminių sensorių kūrimas ir tobulinimas. Biosensoriai aprašomi kaip prietaisai, turintys atpažinimo grandinę (fermentą, DNR seką, aptamerą ar kita), skirtą atpažinti nustatomą medžiagą. Šios atpažinimo grandinės yra sujungiamos su fermentu, galinčiu reakcijos metu išskirti krūvį nešančias molekules, pavyzdžiui – peroksidą. Šios medžiagos įterpiamos į specialias membranas, amplifikuojančias signalą ir sujungiamos su elektrodu. Taip gaunama elektros srovė, kurios stiprumas yra tiesiogiai proporcingas nustatomos medžiagos

koncentracijai. Šiuo metu kuriami ir testuojami biosensoriai, gebantys nustatyti L-aminorūgščių koncentracijas iš tipino tūrio kraujo mėginių ir kitų biologinių terpių dideliu tikslumu, siekiančiu mikro-molių koncentracijas (44) (6 pav.).



6 paveikslas. Biocheminių sensorių veikimo principas

Paveiksle vaizduojama schema, demonstruojanti skirtingas fermentinių biosensorių kartas. (A) Pirmosios kartos biosensoriai yra pagrįsti elektronų perkėlimu į elektrodą per natūralią fermentinės reakcijos tarpinę medžiagą (pvz., H_2O_2). (B) Antrosios kartos biosensoriai yra pagrįsti elektronų perkėlimu į elektrodą per redokso aktyvų tarpinį produktą. (C) Trečiosios kartos biosensoriai yra pagrįsti tiesioginiu elektronų perdavimu tarp fermento ir elektrodo. (Pateikta remiantis Ratautė K et al. CC-BY licenciją (44)).

3.3. Ūminis inkstų pažeidimas intensyvioje terapijoje: epidemiologija ir gydymo metodai

3.3.1. Epidemiologija

Ūminis inkstų pažeidimas (ŪIP) pasireiškia dažniausiai daliai pacientų, gydomų intensyvios terapijos skyriuose (11). ŪIP intensyvioje terapijoje, kaip ir kitose medicinos srityse, diagnozuojamas naudojantis KDIGO (angl. „Kidney disease improving global outcomes“) rekomendacijomis (46) (5 lentelė).

5 lentelė. Ūminio inkstų pažeidimo klasifikacija

Stadija	Kreatinino koncentracija serume	Šlapimo kiekis
1	1,5–1,9 karto didesnis nei pradinis rodmuo <i>ARBA</i> Padidėjimas $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l)	<0,5 ml/kg/val. 6–12 valandų
2	2,0–2,9 karto didesnis nei pradinis rodmuo	< 0,5 ml/kg/val. ≥ 12 valandų
3	3,0 kartus didesnis nei pradinis rodmuo <i>ARBA</i> Serumo kreatinino padidėjimas $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) <i>ARBA</i> Inkstų pakaitinės terapijos pradėjimas <i>ARBA</i> Jei pacientas < 18 metų, aGFG sumažėjimas iki < 35ml/min./1,73 m ²	< 0,3 ml/kg/val. ≥ 24 valandas <i>ARBA</i> Anurija ≥ 12 valandų

5 lentelė. Santrumpos: aGFG – pritaikytas glomerulų filtracijos greitis

Daugiausiai kritinės būklės pacientams diagnozuojamas pirmos stadijos inkstų funkcijos pažeidimas, jo dažnis siekia 60 %. Sunkesni, antros ir trečios stadijos pažeidimai diagnozuojami rečiau. Pagal patofiziologinį mechanizmą inkstų pažeidimai skirstomi į prerenalinius, renalinius ir postrenalinius. Kritinių būklių ligoniams pasireiškia visi tipai, ankstyvesnių publikacijų metu daugiau dėmesio buvo skiriama prerenalinio tipo pažeidimams – t.y. pažeidimams, dėl prastos inkstų perfuzijos. Dabar jau žinoma, kad dažniausiai inkstai pažeidžiami tiesiogiai audinyje – t.y. renalinio tipo pažeidimai. ŪIP, kaip dauginio organų disfunkcijos sindromo dalis, nukenčia dėl intensyvaus sisteminio atsako, gausios citokinų infiltracijos, patinimo, padidėjusio kapiliarų pralaidumo. Taip pat jie antriniu būdu pažeidžiami dėl kvėpavimo, širdies ar kraujotakos nepakankamumo ar jiems gydyti naudojamų vaistų ir priemonių (13,16) (17). Aišku, galimos ir pirminės renalinės inkstų pažeidimo priežastys, bet jos ganėtinai retos. Postrenalinio tipo pažeidimai taip pat ganėtinai reti ir santykinai lengvai diagnozuojami ir gydomi, vertinant iš intensyvios terapijos perspektyvos.

3.3.2. Gydomo metodai

3.3.2.1. Ūminio inkstų pažeidimo gydymo strategija

Inkstų funkcijos pažeidimas neturi specifinio gydymo. Inkstų funkcija gerėja gydant pirminę ligą, tiesiogiai sukėlusią inkstų pažeidimą arba dauginį organų funkcijos nepakankamumą. Remiantis KDIGO gairėmis, priklausomai nuo inkstų pažeidimo stadijos yra taikomos priemonės, kurios turėtų sustabdyti inkstų pažeidimo progresiją ir sudaryti geriausias sąlygas veikti ir atsistatyti inkstų funkcijai (46) (6 lentelė).

6 lentelė. Ūminio inkstų pažeidimo valdymas remiantis KDIGO rekomendacijomis

Didelė rizika	ŪIP stadija		
	1	2	3
Jei įmanoma, nutraukti visų nefrotoksinių preparatų vartojimą			
Įvertinti organizmo skysčių būklę ir perfuzinį slėgį			
Apsvarstyti funkcinį hemodinamikos stebėjimą			
Stebėti kreatinino koncentraciją serume ir šlapimo tūrį			
Vengti hiperglikemijos			
Apsvarstyti radiokontrastinių tyrimų alternatyvas			
Neinvaziniai diagnostiniai tyrimai			
Apsvarstyti invazinius diagnostinius tyrimus			
Patikrinti, ar nereikia pakeisti vaistų dozavimo			
Svarstyti inkstų pakaitinės terapijos poreikį			
Svarstyti gydymą intensyvios terapijos skyriuje			
Jei įmanoma, vengti poraktikaulinės venos kateterių			

KDGO gairės išleistos 2014 metais. Atnaujintos gairės pradėtos rengti 2024 metais ir šio darbo rašymo metu dar nėra publikuotos. Tikėtina, kad jas atnaujinus gali pasikeisti minėti veiksmas, skirti suvaldyti ūminį inkstų pažeidimą. Per paskutinius 10 metų paskelbta daug mokslinių studijų ir apžvalgų, tyrinėjančių inkstų pažeidimo gydymą, tačiau teigiamą rezultatą parodančių aukštos kokybės randomizuotų tyrimų – maža. Didžiausio dėmesio susilaukę tyrimai yra susiję su širdies chirurgijos pacientais. Tyrimų ir metanalizių serijoje buvo vertinamas išeminio prekondicionavimo efektas prieš širdies operacijas – stebimas kiek žemesnis ŪIP lygis, bet rekomendacijoms duomenų neužtenka (47). Landoni et al. randomizuotų atsitiktinių imčių tyrime vertinta perioperacinės aminorūgščių infuzijos nauda, parodžiusi beveik 5 % mažesnę inkstų pažeidimo lygį (48). Meersch et al. studijoje vertintas pacientų stratifikavimas pagal naujus inkstų ląstelės pažeidimo žymenis NGAL/TGMP ir ankstyvas KDIGO veiksmų taikymas pirmomis valandomis po širdies operacijos - šioje studijoje nurodytas 15 procentų mažesnis ŪIP progresijos dažnis (49).

Pagal sunkumo lygį inkstų pažeidimui patekus į antrą arba trečią stadiją rekomenduojama pradėti pakaitinę inkstų terapiją. Tokių atvejų nustatoma apie 25 % (13). Šiuolaikinėje intensyviojoje terapijoje stebimas aktyvus publikacijų ir tyrimų ciklas, bandantis nustatyti, kuriuo metu pradėti pakaitinę inkstų terapiją. Paskutiniai duomenys rodo, kad visgi geriausia ją pradėti esant trečiajai pažeidimo stadijai arba esant neatidėliotinoms gyvybei grėsmingoms komplikacijoms: hiperkalemijai, acidozei, hipervolemijai (18,19,50,51) (žr. 7 lentelę).

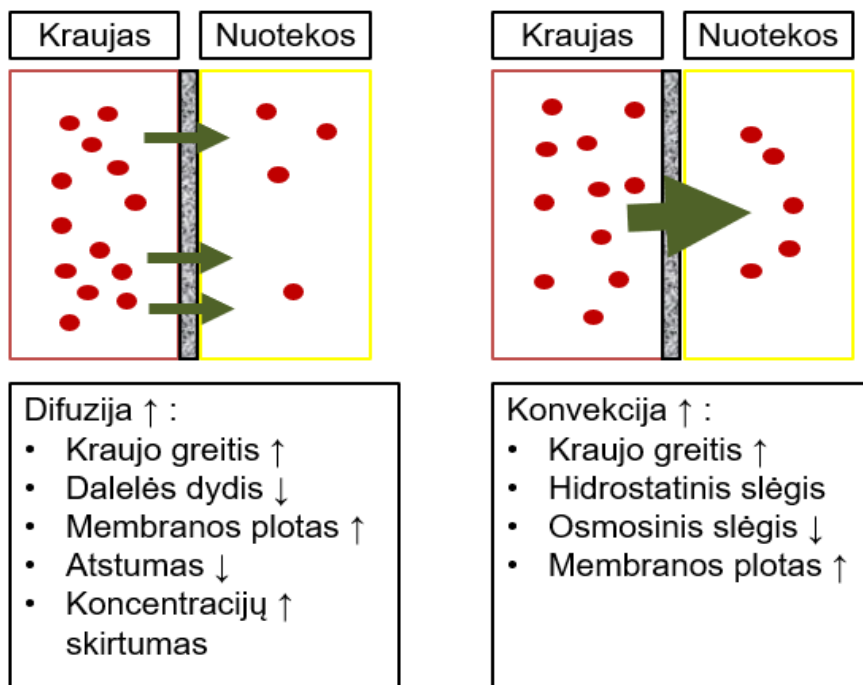
7 lentelė. Rekomendacijos, kada pradėti pakaitinę inkstų terapiją pacientui, sergančiam ūminiu inkstų pažeidimu

Neatidėliotinos indikacijos pagal SAM V-661 įsakymą “Dializės paslaugų teikimo bendrųjų reikalavimų ir paprastosios hemodializės, sudėtingosios hemodializės, peritoninės dializės ir nepertraukiamos pakaitinės inkstų terapijos paslaugų specialiųjų reikalavimų aprašas”	
Neatidėliotiniai, jei yra gyvybei pavojingas skysčių, elektrolitų ir rūgščių bei šarmų pusiausvyros sutrikimas:	- esant ryškiems klinikiniais uremijos požymiams;
	- esant hipervolemijai, pasireiškiančiai plaučių ar smegenų pabrinkimu;
	- esant bent vienam iš šių biocheminių kraujo pokyčių: - o hiperkalemija – daugiau kaip 6,5 mmol/l ar jai būdingi EKG pakitimai (kai ji nepasiduoda konservatyviam gydymui); - o metabolinė acidozė (standartinis bikarbonatas – mažiau negu 15 mmol/l, pH <7,1) (kai ji nepasiduoda konservatyviam gydymui).
Santykinai neatidėliotiniai (per 24 valandas nuo indikacijų dializei nustatymo):	- esant diuretikais nepagydomai hipervolemijai, kai gresia plaučių ar smegenų pabrinkimas;
	- esant hiperkalemijai – daugiau kaip 6 mmol/l, nesant jai būdingų EKG pakitimų (kai ji nepasiduoda konservatyviam gydymui).
Rekomendacijos pagal šiuolaikinę klinikinę praktiką	
Neatidėliotinos indikacijos išlieka tokios pačios	
II-III stadija ŪIP ir bent 1 iš šių punktų:	
a) serumo kalis ≥ 6.0 mmol/L,	
b) pH $\leq 7,20$ arba serumo bikarbonatas ≤ 12 mmol/l,	
c) sunkaus kvėpavimo nepakankamumo požymiai, remiantis PaO ₂ ir FiO ₂ santykio riba ≤ 200 ir klinikiu skysčių pertekliaus vertinimu,	
d) persistuojantis sunkus ŪIP (serumo kreatininas išlieka $> 50\%$ nei randomizacijos metu) > 72 valandas nuo randomizacijos.	

7 lentelė. Sutrumpinimai: EKG – elektrokardiograma, PaO₂ – deguonies parcialinis slėgis, FiO₂ – deguonies frakcija, ŪIP – ūminis inkstų pažeidimas

3.3.2.1. Pakaitinės inkstų terapijos tipai

Pakaitinė inkstų terapija yra vykdoma prijungiant pacientų kraujotaką prie pakaitinės inkstų terapijos mašinos ir taip užtikrinant išorinį dalelių klirensą ir skysčių pašalinimą. Esminiai cheminiai principai taikant pakaitinę inkstų terapiją – difuzija ir konvekcija (7 pav..



7 paveikslas. Difuzijos ir konvekcijos schema

Paveiksle vaizduojama difuzijos (kairėje pusėje) ir konvekcijos principas (dešinėje). Raudoni kvadratai žymi kraujotaką, geltoni – nuotekas. Raudonais taškais pažymėtos osmotinės dalelės, pilka spalva – pusiau pralaidi membrana, žaliomis rodyklėmis judėjimo kryptis (rodyklės storis nurodo intensyvumą). Rodyklės prie teksto rodo dalelių judėjimo intensyvumą – rodyklė aukščiau rodo teigiamą efekto poveikį, žemyn – neigiamą.

Difuzija – tirpios medžiagos judėjimas (srautas) priklauso nuo tirpios medžiagos difuzijos per membraną, membranos paviršiaus ploto, atstumo ir koncentracijos gradiento. Konvekcija – ultrafiltracijos greitis priklauso nuo hidrostatinio slėgio, osmosinio slėgio ir membranos atsparumo.

Difuzijos metu dalelės juda pagal koncentracijų gradientą per pusiau pralaidžią membraną. Teigiama, kad šiuo metodu daugiau pašalinama smulkių dalelių - tai pagrindinis metodas, taikomas ambulatorinei pakaitinei inkstų terapijai. Konvekcijos metu dalelės per pusiau pralaidžią membraną šalinamos dėl slėgių abipus membranos skirtumo, šalinimo greitis – tiesiogiai proporcingas slėgių skirtumui. Galimi ir šių principų deriniai, skirtingi prieigos taškai (20) (žr. 8 lentelė).

8 lentelė. Pakaitinės inkstų terapijos tipai

Nuolatinės terapijos	Veikimo principas	Pagrindiniai bruožai
Centrinė veno-veninė hemofiltracija	Konvekcijos	Pagrindinis dalelių šalinimo metodas – konvekcija. Ją užtikrina didesnė kraujo tėkmė (100-300 ml/min), galima ir pre ir post diliucija, pagrindinis terapijos efektyvumą limituojantis faktorius – filtracijos frakcija. Teigiama, kad esant mažesnei prediliucijai, geresnis vidutinio dydžio molekulių šalinimas.
Centrinė veno-veninė hemodializė	Difuzijos	Pagrindinis dalelių šalinimo metodas – dializė. Koncentracijų gradientas sukuriamas konkurentine kraujo (100-200ml/min) ir dializato (1000-3000l/val) tėkme. Pagrindinis limituojantis veiksnys – membranos plotas ir pralaidumas, lemiantis efektyvų kraujotakos ir dializato tekėjimo santykį.
Centrinė veno-veninė hemodiafiltracija	Konvekcijos ir difuzijos	Kombinuota terapija sujungiant CVVHD su CVVH. Suderinus veiksnius, lemiančius dializės ir konvekcijos efektyvumą, potencialiai didžiausią dializės dozę galintis suteikti metodas.
Intermituojančios terapijos		
Intermituojanti hemodializė	Difuzijos	Pagrindinis veikimo principas – dializė. Jai taikoma didelė kraujo tėkmė (200-300ml/min) ir didelė dializato tėkmė (600-800ml/min). Taip pat gali būti naudojamos ir didelio pralaidumo membranos. Tai didžiausią dializės dozę per laiko vienetą duodantis metodas. Rekomenduojamas ambulatoriniam gydymui, stabiliems ligoniams ir siekiant greitai pašalinti smulkius osmolitus.

Nuolatinės terapijos	Veikimo principas	Pagrindiniai bruožai
SLEDD (angl. „slow low efficiency daily dialysis“) – lėta intermituojanti kasdienė hemodializė	Difuzijos	Principai tokie patys, kaip ir intermituojančios hemodializės, tačiau terapija pailginama nuo 2-3 val. iki 8 val., taip sumažinant osmotraumą.
SCUF (angl. „slow continous ultrafiltration“) – lėta nuolatinė ultrafiltracija	Konvekcija	Prailegintos trukmės pakaitinės inkstų terapijos sesija 8-12 val., kurios metu šalinamas daugiausia vanduo ultrafiltrato pavidalu.
Peritoninė dializė	Difuzijos	Metodas naudojamas intensyvioje terapijoje esant lauko sąlygoms arba mažiau išsivysčiusiose šalyse. Dažniau naudojamas ambulatorinėje grandyje. Į peritoninį tarpą supilamas gliukozės tirpalas, kuris sutraukia vandenį ir osmolitus, susidaręs dializatas pašalinamas keičiant nauju tirpalu.

Nėra vieningų gairių, kaip reikėtų taikyti pakaitinę inkstų terapiją intensyvios terapijos pacientams, dėl to aprašomos skirtingos metodikos, atsižvelgiant į antikoaguliacijos, dializės ar filtracijos poreikį, pakaitinių tirpalų įvedimo schemas, filtrų membranų specifiką, individualius pacientų poreikius (20,21). Taip pat minimi skirtingi būdai užtikrinti PIT efektyvumą, remiantis smulkiųjų dalelių klirensu, išvestiniais parametrais iš dializinių tirpalų dozių ir santykių, homeostazės pokyčių. Vienintelis rekomenduojamas dydis taikant pakaitinę inkstų terapiją – nuotekų dozė mililitrais kilogramui per valandą, rekomenduojama 25-30 ml/kg/val (46,52).

Pradėjus pakaitinę inkstų terapiją vidutinė jos trukmė 2-3 dienos. Trumpa trukmė nulemta didelio šios grupės hospitalinio mirštamumo - jis dažniausiai viršija 50%. Sėkmingai atjungtų ir išlikusių gyvų pacientų vieno PIT atvejo vidutinė trukmė – 7 paros. ŪIP rezoliucija ne visada sėkminga, dažnai ši liga gali pereiti iš ŪIP į ūminę inkstų ligą, kuri gali tęstis 1-2 mėnesius ir pasibaigti lėtine inkstų liga, kurios gydymui bus reikalinga pakaitinė inkstų terapija visą likusį gyvenimą (15,53) (9 lentelė).

9 lentelė. Ūminio inkstų pažeidimo progresija

	Ūminis inkstų pažeidimas	Ūminė inkstų liga	Lėtinė inkstų liga	Nėra inkstų pažeidimo
Trukmė	7 dienos	≤ 3 mėnesiai	> 3 mėnesiai	
Funkciniai kriterijai	Serumo kreatinino padidėjimas 50 % per 7 dienas <i>Arba</i> Padidėjimas ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 μmol/l) per 2 dienas <i>Arba</i> Oligurija ≥ 6 valandas	ŪIP <i>Arba</i> GFG < 60 ml/min/1,73 m ² <i>Arba</i> GFG sumažėjimas ≥ 35 % <i>Arba</i> Serumo kreatinino padidėjimas > 50 %	GFG < 60 ml/min/1,73 m ²	GFG > 60 ml/min/1,73 m ²
Ir/ arba		Ir/ arba	Ir/ arba	Ir
Struktūriniai kriterijai	Neapibrėžti	Inkstų pažeidimo požymiai (dažniausia albuminurija, hematurija arba piurija).	Inkstų pažeidimo požymiai (dažniausia albuminurija).	Nėra inkstų pažeidimo.

9 lentelė. Sutrumpinimai: GFG – glomerulų filtracijos greitis, ŪIP – ūminis inkstų pažeidimas

3.4. Sudėtingiausi intensyvios terapijos ligoniai: pakaitinės inkstų terapijos vaidmuo

Intensyvioje terapijoje gydoma 10% pacientų, gydomų ligoninėje (54). Indikacijos gydymui ITS nuo seno apibrėžiamos remiantis keletu dimensijų: remiantis organų sistemų nepakankamumu (sunkus ir intensyvios terapijos reikalaujantis kvėpavimo, kraujotakos, inkstų, homeostazės ar kitas sutrikimas), perioperacinė priežiūra didelės apimties operacijų metu, esant aukšto intensyvumo priežiūros poreikiui.

Didžioji dalis į ITS perkeltų pacientų pirmomis paromis patenka į gaivinimo ir gyvybinių funkcijų stabilizavimo fazę, jos metu iš paciento perimama autonominių funkcijų kontrolė, pavaduojama organų veikla. Paciento būklės sunkumas vertinamas pirmą parą naudojant APACHE II

skalę, SOFA skalę, SAPS II skalę (55). Tačiau šios skalės tinkamos vertinti bendrus ITS darbo kokybės rodiklius renkant informaciją apie per laiką gydomus ligonius, kiek mažiau tinka individualiai paciento prognozei vertinti ir yra mažiau tikslios esant kraštutiniam kiekvienos individualios sistemos nepakankamumui, reikalaujančiam pakaitinės terapijos. Taip pat tik SOFA ir SAPS II skalės yra validuotos ir tinkamos pacientų grupės būklės pokyčiams vertinti per laiką.

Jeigu pirminė problema išsprendžiama, paciento būklė pradeda gerėti 2-3 dieną, pereinama į stabilizacijos fazę. 3-7 gydymo ITS diena dažniausiai siejama su sveikimu pacientui grąžinama gyvybinių funkcijų autonomija, atjungiamos organus pavaiduojančios sistemos (56). Labai maža pacientų dalis pereina į gydymą 7-14 dieną - tik apie 20%. Pagrindinės jų problemos: išsekę organų rezervai iki ligos, užsitęsios kritinės būklės poveikis arba negrįžtami pokyčiai, sukelti pirminės problemos, dėl kurios buvo pradėtas gydymas ITS (57). Tik apie 5% procentus pacientų ITS yra gydomi ilgiau nei 21 dieną, kiekvieno iš jų problematika – individuali.

Nepaisant didelio ŪIP pažeidimo dažnio, svyruojančio nuo 40-60%, tik apie 25 procentams atvejų yra taikoma pakaitinė inkstų terapija. ŪIP reikalaujantis PIT yra palyginus retas, paliečiantis tik apie 5% visų ITS pacientų. Dažniausiai PIT pradama 2-3 ITS gydymo dieną, priklauso pradinei stabilizacijos fazei. Jeigu paciento atvejis nesibaigia letalia išėjimu pirmomis dienomis, šie pacientai gydomi ilgai ir sudaro reikšmingą visų ITS lovardinių skaičių. Taip pat ilgalaikė PIT yra susieta su pertekliniu mikromolekulių šalinimu (aminorūgščių, intraląstelių elektrolitų, vitaminų, maisto medžiagų), osmotinio slėgio pasikeitimu, dializės sukelta trauma, hemodinaminio nestabilumo. Po ilgo gydymo ITS apie vieną trečdalį pacientų reikia toliau gydyti pakaitine inkstų terapija stacionare arba ambulatoriškai. Pacientų, kuriems taikoma PIT, mirštamumas yra didelis, lygiuojasi su pacientų, kuriems taikoma DPV dėl ARDS ar kardiogeninio šoko, mirštamumu, ir siekia apie 50% (20). Visos šios prielaidos pristato ŪIP, kaip viena iš esminių ir dažniausių pažeidimų ITS, o PIT - kaip procedūrą, kurios pradžia papildomai didina mirštamumo riziką.

3.5. Intensyvios terapijos ligonių klinikinės išeitys

3.5.1. Intensyvioje terapijoje įgytas ligonių silpnumas

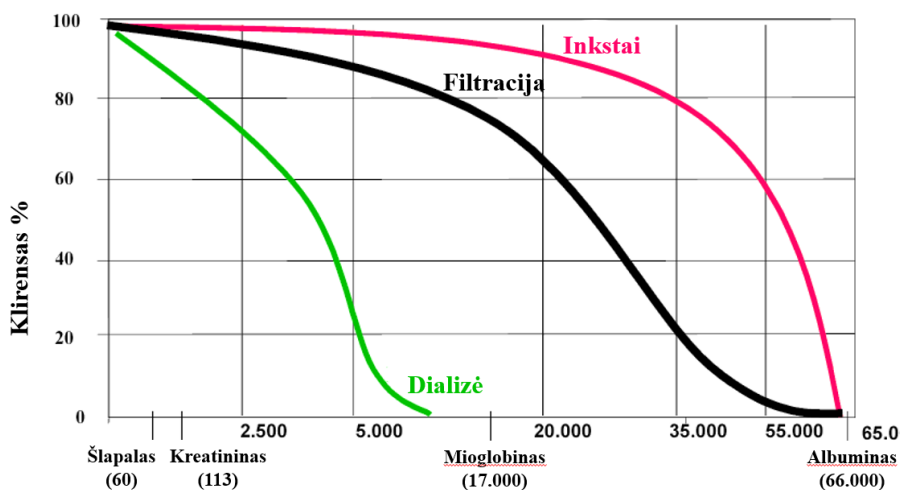
Kaip jau anksčiau minėta, kritinės būklės pacientai pirmomis ligos dienomis gali netekti didelių kiekių baltymų audiniuose ir patirti kliniškai reikšmingą neigiamą azoto balansą. Teigiama, kad pacientai gali per dieną netekti 2%

savo pradinės raumeninės masės kasdien, tai sudarytų apie 15% per pirmąją savaitę, arba vidutiniškai apie 10 kilogramų raumenų. Tai veda į 50% atvejų nustatomą kritinių būklių silpnumo sindromą (angl. „intensive care unit acquired weakness – ICU -AW) (7,58). Toks raumenyno išsekimas prastina pacientų mobilumą, reabilitacijos potencialą, savarankišką autonominių funkcijų vykdymą, ilgina atjungimo nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmę, blogina žaizdų gijimą ir atsistatymą.

Dažniausiai studijose raumeninio audinio kiekis ir pokyčiai nustatomi naudojantis raumenų ultragarso tyrimu arba kitais radiologiniais metodais, galinčiais parodyti raumenų skerspjūvį (59). Aprašomi visų pagrindinių raumenų grupių apimčių mažėjimai. Svarbu pastebėti, kad mažėjant raumens apimčiai taip pat mažėja ir jo funkcinis pajėgumas. Galimas neatitikimas, kai raumens diametras didelis, tačiau jėgos ir funkcijos jis neatlieka dėl patinimo, vaistų sukkelto poveikio ar tiesioginės pažaidos raumens skaiduloms. Todėl kritinėse būklėse taip pat naudojami įverčiai, susiję su paciento gebėjimu vykdyti užduotis. Viena iš dažniausiai naudojamų skalių – FISS ICU, vertinanti paciento apsitarnavimą keliuose dimensijose: savarankiškos vertikalizacijos ir atitinkamai pagalbos lygio kiekvienoje iš standartizuotų pakopų iki to. Susieta, kad prastesni šios skalės rodmenys yra susiję su ICU-AW pasireiškimo dažniu (60).

3.5.2. Pakaitinės inkstų terapijos efektas

Taikant pakaitinę inkstų terapiją šalinamos visos dalelės, kurių diametras yra mažesnis už filtro diametrą ir yra koncentracijų gradientas. Tokiu būdu gali būti pašalinami ne tik likutiniai metabolizmo produktai ir vanduo, bet ir vertingos organizmui mikromolekulės, tarp jų ir aminorūgštys. Aminorūgščių molinė masė išmatuojama nuo glicino 75 daltonų iki triptofano 204 daltonų, vidutiniškai 110 daltonų. Tai yra mažos, nuo 0,1 iki 0,4 nano metro didžio molekulės. Tipinis nuolatinės pakaitinės inkstų terapijos metu naudojamas filtras turi poras iki 30-50 kilodaltonų dtdžio (1 kilodaltonas atitinka apytiksliai 1,3 nanometro) (61,62) (8 pav.).



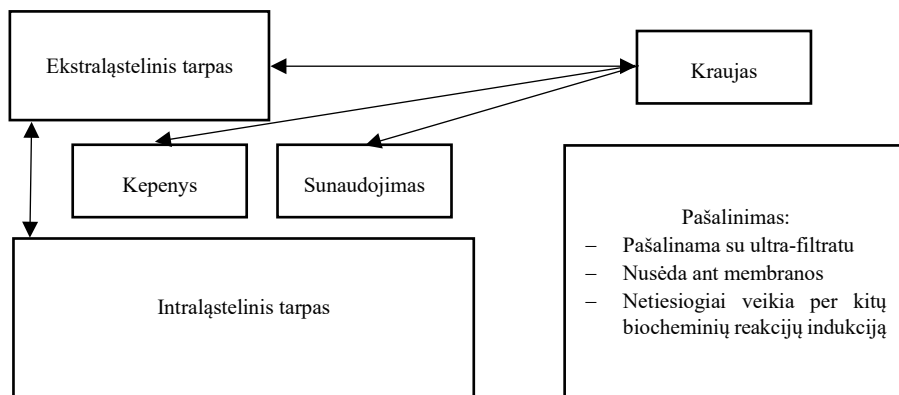
8 paveikslas. Mažų ir didelių molekulių pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu

8 paveiksle X ašyje nurodomas molekulių dydis ir pavyzdinės molekulės, X ašyje nurodoma pašalinimo frakcija. Linijos žymų skirtingų modalumų tipinę pašalinimo frakciją: žalia – dializės, juoda – filtracijos, rausva – skirta palyginimui su inkstų filtracija.

Ištirta, kad per vieną pakaitinės inkstų terapijos parą yra netenkama vidutiniškai 14-22 gramų įvairių aminorūgščių (22–24).

Analizuojant aminorūgščių netekimą pakaitinės inkstų terapijos metu vėlgi reikėtų pritaikyti trijų kompartmentų modelį (žr. 9 pav.). Intraląsteliniam tarpe, kaip ir minėta anksčiau, išlieka didžiausias aminorūgščių kiekis. Ekstraląsteliniam tarpui pildantis aminorūgštėmis jos difunduoja į kraujotaką. Kraujotakoje esančios aminorūgštys jau gali keliauti ne tik anksčiau aprašytais keliais į kepenis ar baltymų resintezę, bet ir būti pašalinamos pakaitinės inkstų terapijos metu. Aminorūgščių netekimas pakaitinės inkstų terapijos metu nutinka dėl trijų procesų (63). Pirma, didžiausia aminorūgščių dalis netenkama su susiformavusiu ultrafiltratu. Teigiama, kad tai galėtų siekti 0,6g aminorūgščių per valandą, priklausomai nuo pakaitinės inkstų terapijos dozės. Antra, amino rūgščių netenkama dėl prilipimo ant filtro membranos. Aprašoma, kad tai galėtų siekti 0,4g per valandą, tačiau su ženkliai mažėjančiu afinitetu per laiką filtro membranai vis labiau dengiantis organinių molekulių atplaišomis ir baltymais. Trečias, mažiau ištirtas ir netiesioginis aminorūgščių netekimo mechanizmas – per bendrą pakaitinės inkstų terapijos efektą. Aprašoma, kad taikant pakaitinę inkstų terapiją, gali būt indukuojama organizmo termogenezė ir tam

netiesiogiai panaudojamos ir aminorūgštys. Taip pat pakaitinės inkstų terapijos metu gali būti šalinama gliukozė (priklausomai nuo dializato sudėties) ir susidaryti neigiamas energetinis balansas, kurio kompensacijai taip pat galėtų būti naudojamos aminorūgštys.



9 paveikslas. **Trijų kompartmentų modelis taikant pakaitinę inkstų terapiją**

9 paveiksle dideliais keturkampiais vaizduojami trys pagrindiniai kompartmentai: intraląstelinis tarpas (didžiausias), ekstraląstelinis tarpas (vidutinis), kraujotaka (mažiausias). Taip pat mažesniais keturkampiais nurodyti aminorūgščių metabolizmo galutiniai keliai, pašalinimo galimybės. Rodyklės žymi molekulių judėjimo kryptį.

3.5.3. Mirštamumas artimuoju periodu ir funkcinės klinikinės išeitys

1967 metais buvo aprašytas sunkaus kvėpavimo nepakankamumo sindromas. Nuo to laiko skaičiuojama intensyviosios terapijos, kaip atskiros medicinos srities, pradžia. Tais laikais klinikinės intensyviosios terapijos išeitys buvo mirštamumas ir plautinių liekamųjų reiškinių dažnis (fibrozės, obstrukcinė liga, ilgalaikis dusulys) (64). Šiuolaikinė intensyvi terapija apima ir seka gerokai daugiau klinikinių išiečių. Sekamas ne tik mirštamumas, bet ir procesiniai kokybės rodikliai (30 dienų mirštamumas, hospitalizavimo intensyviosios terapijos skyriuje trukmė, hospitalinių infekcijų skaičius, ilgalaikės plaučių ventiliacijos trukmė ir kita). Taip vis didesnis dėmesys yra skiriamas ne tik artimosioms išeitims, bet ir tolimesnėms, išgyvenusių pacientų išeitims (žr. 10 lentelė). Taip pat atkreipiamas dėmesys ir į pacientų aplinkos ir sveikatos priežiūros personalo išeitis.

10 lentelė. Intensyvios terapijos klinikinės išeitys

Išgyvenusių pacientų išeitys	
Fizinės	Trapumas, polineuromiopatijos, kognityvinė disfunkcija, burnos organų pažeida, randai ir liekamieji reiškiniai nuo procedūrų, suspaudimo pažeidimai.
Psichologinės	Nerimas, potrauminis stresas, depresija, nemiga, polinkis į priklausomybes, nedarbingumas.
Artimųjų išeitys	Didėja mirštamumo per 4 metus rizika, nerimas, depresija, potrauminis stresas, panika, kaltė, nedarbingumas.
Sveikatos priežiūros personalo išeitys	Moralinė trauma, perdegimas, nerimas, pervargimas, nedarbingumas, depresija, potrauminis sindromas, polinkis į priklausomybes, dalyvavimo socialiniuose tinkluose nutraukimas.

3.6. Individualizuotos medicinos galimybės kritinių būklių ligonių priežiūros metu

Gerėjant medicinos diagnostikos galimybėms atsiranda vis daugiau kintamųjų, kuriuos galima nustatyti. Kiekviena medicinos sritis geba vis smulkiau ištirti ir suklasifikuoti pagrindinius sindromus radiologiniame, laboratoriniame, biocheminiame arba netgi genetiniame lygmenyje. Intensyvioji terapija taip pat neatsilieka - kiekvienam klasikiniam intensyvios terapijos sindromui nustatomi fenotipai, siūlomos skirtingos gydymo strategijos, aprašomos skirtingos klinikinės išeitys. Keletas pavyzdžių pateikta 11 lentelėje (31,65–69).

11 lentelė. Sindromų variacija intensyvioje terapijoje

Sindromas	Klinikiniai fenotipai
Kvėpavimo funkcijos nepakankamumas	Židininis ARDS, difuzinis ARDS, trauminis ARDS, medicininis ARDS, C-ARDS (L ir H fenotipai).
Kraujotakos nepakankamumas	Obstrukcinis, kardiogeninis, distribucinis, hipovoleminis šokai.
Septinis šokas	Prouždegiminis, imunopatinis, koagulipatinis, adaptivus.
Inkstų funkcijos pažeidimas	Susijęs su perfuzija, uždegiminis/imuninis, obstrukcinis, nefrotoksinis.
Metabolizmo pokyčiai	Hiperkatabolinis, hipokatabolinis.

11 lentelė. Sutrumpinimai: ARDS – (angl. „acute respiratory distress syndrome“), ūminis respiracinis ditreso sindromas.

Toks detalus sindromų fenotipų ir, kai kuriais atvejais, subfenotipų aprašymas leidžia taikyti gerokai tikslesnę mediciną. Tai vadinama individualizuota arba tiksloji medicina (70). Esminė jos koncepcija – kiekvienas pacientas yra individualus atvejis, nebūtinai atitinkantis konkretaus sindromo apibrėžimą. Net jei pacientas gali atitikti konkretų apibrėžimą, jo tolimesnis gydymas nebūtinai bus sėkmingas ir turėtų būti pritaikytas prie jo individualių poreikių. Tiksliai įvertinus individualius paciento poreikius, sekant juos atitinkamais (dažniausiai dažniais arba nuolatiniiais) laiko intervalais, galima priderinti terapines intervencijas. Viena iš pavyzdžių – automatizuota uždaros grįžamojo ryšio dirbtinės plaučių ventiliacijos mašina, realiu laiku automatiškai surenkanti klinikinę paciento informaciją (hemoglobino įsotinimą deguonimi, kvėpavimo dažnį, anglies dvideginio slėgį iškvepiamame ore) ir automatiškai sureguliuojanti dirbtinę plaučių ventiliaciją (vienkartinį įpūtimo tūrį, kvėpavimo dažnį, įpūtimo laiką, teigiamą slėgį iškvepimo gale).

Kalbant apie pakaitinę inkstų terapiją, vienas iš didžiųjų klausimų yra pakaitinės inkstų terapijos dozavimas. Rekomenduojama pradinė pakaitinės inkstų terapijos dozė: 25 ml/kg/val, paskaičiuojama pagal nuotekų tūrio formulę, indeksuotą pagal paciento svorį ir laiką:

$$\text{Dozė} = \frac{\text{Pakaitinis tirpalas} \left(\frac{\text{ml}}{\text{val}}\right) (\text{prieš}, \text{po}) + \text{Dializatas} \left(\frac{\text{ml}}{\text{val}}\right) + \text{Ultrafiltracija} \left(\frac{\text{ml}}{\text{val}}\right)}{\text{Svoris (kg)}}$$

Tačiau šioje formulėje didžiausias dėmesys yra skiriamas aparato nustatymams, labai mažai atsižvelgiama į paties paciento individualius poreikius. Vienintelis pacientą vertinantis rodiklis – kūno svoris. Tačiau nėra atsižvelgiama į kūno sudėtį, susidariusio šlapalo ir kitų likutinių produktų kiekius, aminorūgščių kiekį ir kita. Esant tokiai dozavimo rekomendacijai tikėtina, kad vieniems pacientams per keletą pirmųjų valandų šlapalo koncentracija kris daug greičiau nei kitiems arba atvirkščiai. Tą patį galime paminėti ir apie aminorūgščių netekimą, jis gali būti ir labai didelis, ir labai mažas. Jeigu atsirastų technologija, leidžianti šlapalą ir aminorūgštis matuoti realiu laiku prie paciento lovos, tai lemtų ne tik individualizuotą ir tikslesnę koncentracijų matavimą, bet ir pakaitinės inkstų terapijos optimalų dozavimą sekant šlapalą ir aminorūgštis. Tolimesni žingsniai leistų procesus automatizuoti ir sujungti į uždaros kilpos tipo reguliavimo sistemas.

3.7. Temos aktualumas ir naujumas

Literatūros apžvalgoje aprašyta šiuolaikinė kritinių pacientų metabolizmo koncepcija, įvertinimo metodai, klinikinė reikšmė. Tolimesniam moksliniam

tyrimui pasirinktas objektyvus ir tarptautinių draugijų rekomenduojamas ištyrimo metodas – netiesioginė kalorimetrija bei perspektyvi, tačiau kol kas mažai įrodymų turinti bioelektrinio impedanso analizė. Didesnės apimties tyrimų, viršijančių kelioliką pacientų ir naudousių abu šiuos metodus vertinti kritinių būklių pacientų metabolizmą – beveik nėra. Taip pat literatūros apžvalgos metu įvertinta, kad beveik nėra tyrimų, kurių metu būtų vertinta aminorūgščių koncentracija kritinių būklių ligoniams. Išskirti tik du tyrimai, kurių kritinių būklių pacientų kohortos nesiekia 50 pacientų. Tyrimų, kurie nustatytų asociacijas tarp sisteminės aminorūgščių koncentracijos ir netenkamų aminorūgščių kiekio pakaitinės inkstų terapijos metu bei tai lemiančių veiksnių – nėra. Taigi, šio tyrimo sėkmingas įgyvendinimas papildė žinias apie kritinių būklių pacientų fiziologiją ir jos pokyčius.

Tyrimo metu dalyvaujant biocheminės aminorūgščių ir šlapalo diagnostikos platformos sukūrimo taip pat prisidėta prie naujos technologijos atsiradimo. Doktorantūros metu surinkti duomenys padėjo sukurti technologiją, pritaikyti ją klinikiniam pakaitinės inkstų terapijos dozavimo klausimui spręsti ir taip pasiekti 3-4 technologinės parengties lygį.

4. MOKSLINIS TYRIMAS

4.1. Mokslinio tyrimo dizainas ir apimtis

Siekiant įgyvendinti šiame darbe nagrinėjamo tyrimo tikslą, buvo nuspręsta doktorantūros metu atlikti perspektyvų stebėsenos tyrimą ir atsakyti į pirmus keturis darbe iškeltus uždavinius: suformuoti kritinių būklių pacientų kohortą, įvertinti kritinių būklių pacientų metabolizmą, nustatyti aminorūgščių koncentracijas, susieti netenkamų aminorūgščių kiekius su pacientų klinikinėmis išeitimis. Tyrimas buvo vykdomas keturiais etapais:

- **Pirmasis** tyrimo etapas – pacientų atranka ir įtraukimas į tyrimą.
- **Antrasis** tyrimo etapas buvo vykdomas pirmąją parą intensyvios terapijos skyriuje. Antrojo tyrimo etapo metu buvo renkami pacientų demografiniai rodikliai, registruojami rutininių laboratorinių tyrimų duomenys ir gyvybiniai parametrai, būklės sunkumo identifikatoriai. Papildomai buvo vertinama metabolizmo būklė: atliekama bioelektrinio impedanso analizė, netiesioginė kalorimetrija, matuojama aminorūgščių koncentracija iš biologinių mėginių (kraujo serumas prieš ir po pakaitinės inkstų terapijos mašinos, gautų nuotekų).
- **Trečiasis** tyrimo etapas užtruko 2-7 paras intensyvios terapijos skyriuje. Jo metu buvo sekama pacientų klinikinė ir metabolinė būklė, kartojami pirmą parą atlikti tyrimai: bioelektrinio impedanso analizė – 5-7 parą, netiesioginė kalorimetrija – kasdien; laboratoriniai tyrimai – nekeičiant standartinės praktikos, aminorūgščių koncentracija - kasdien. Taip pat buvo registruojamos artimosios klinikinės išeitys intensyvios terapijos skyriuje per pirmas 7 dienas.
- **Ketvirtasis** tyrimo etapas prasidėjo baigus pacientų gydymą intensyvios terapijos skyriuje ir užtruko iki 30 hospitalizacijos dienų. Pacientai buvo lankomi palatoje, buvo renkami duomenys apie pacientų funkcinės klinikinės išeitis: raumenų jėgą, ištvėrmę, patirtas komplikacijas (intensyvios terapijos sukeltą silpnumą ir kt).

Siekiant atsakyti į penktąjį mokslinio tiriamojo darbo uždavinį buvo bendradarbiaujama su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centru. Paskutinis tyrimo etapas buvo atliekamas laboratorinėmis ir klinikinėmis sąlygomis - sukaupti biologinių terpių mėginiai (kraujo serumas prieš ir po pakaitinės inkstų terapijos mašinos, dializato nuotekų) buvo naudojami sukuriant ir testuojant naują aminorūgščių koncentracijos nustatymo technologiją.

4.2. Tiriamieji

Tiriamoji imtis buvo suformuota panaudojant įtraukimo kriterijus. Įtraukimo kriterijai buvo skirti atrinkti sunkiausius kritinių būklių ligonius, tikėtina, turinčius metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės sutrikimus. Buvo įtraukiami visų profilių ITS gydomi pacientai pirmąją parą, kada jiems buvo pradedama taikyti pakaitinė inkstų terapija. Taip pat, siekiant įvertinti pacientų metabolizmą netiesioginės kalorimetrijos metodu, papildomai buvo taikytas papildomas įtraukimo kriterijus - privaloma dirbtinė plaučių ventiliacija. Siekiant atrinkti pacientus, esančius ūmioje kritinės būklės fazėje, siejamoje su metabolizmo pakitimais, įtraukimo kriterijai buvo papildyti SEPSIS ir SEPSIS-III kriterijais (žr. 12 lentelę). (40). Neįtraukimo kriterijai buvo paciento amžius mažiau nei 18 metų ir numatoma gydymo trukmė <48 valandų, tai yra mirštantys ir paliatyvią pagalbą gaunantys pacientai.

12 lentelė. **Atrankos kriterijai**

ĮTRAUKIMO KRITERIJAI				
1. Pacientas gydomas reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje			TAIP	NE
2. Pacientui pradedama nuolatinė pakaitinė inkstų terapija			TAIP	NE
3. Pacientui taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija			TAIP	NE
4. SIRS kriterijai (2 iš 4):			TAIP	NE
Temperatūra (<36 C arba >38 C)	ŠSD > 90k/min	KD > 20k/min	WBC <4*10^9/l arba >12*10^9/l arba 10% lazd. formų	
TAIP/NE	TAIP/NE	TAIP/NE	TAIP/NE	
5. SEPSIS-3 kriterijai. Įtariama infekcija IR (2 iš 3):			TAIP	NE
Sutrikusi sąmonė		KD>22k/min	SAKS<100mmHG	
TAIP/NE		TAIP/NE	TAIP/NE	
NEĮTRAUKIMO KRITERIJAI				
1. Amžius <18 m.			TAIP	NE
2. Numanomas gydymas RITS <48 valandas			TAIP	NE
SPRENDIMAS				
Sprendimas dėl įtraukimo priimamas jei atitinka 4 iš 5 įtraukimo kriterijų ir nėra neįtraukimo kriterijų.			TAIP	NE
Suteiktas tiriamojo numeris				

12 lentelė. Sutrumpinimai: KD – kvėpavimo dažnis, WBC – leukocitų koncentracija, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

Tiriamųjų skaičius nustatytas remiantis studijuotos literatūros duomenimis. Parinkti studijos imtį buvo sudėtinga, nes didelės imties studijų, aprašančių pacientų metabolizmą ir aminorūgščių homeostazę, nėra. Pagal

nurodytą ITS gydomų pacientų aminorūgščių koncentracijos serume variabilumą (mediana - 1,794 mmol/l IKP - [1,667-1,932]) tikėtina, kad imties dydžiui pasiekus 31 bus galima tikėtis panašaus išsibarstymo ir pavyks užregistruoti 0,1 mmol/L skirtumus (43):

$$N = \frac{\sigma^2(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha/2})^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2}$$

$$N = \frac{(0.2^2(0.84 + 1.96)^2)}{(1.8 - 1.7)^2}$$

$$N = 31$$

μ_0 = populiacijos vidurkis; μ_1 = tiriamosios populiacijos vidurkis; N = tiriamosios populiacijos imties dydis; σ = tiriamosios populiacijos dispersija; α = I tipo klaidos tikimybė (dažniausiai 0,05); β = II tipo klaidos tikimybė (dažniausiai 0,2); z = kritinė Z reikšmė tam tikram α arba β

Taip pat buvo atsižvelgta į pagal įtraukimo kriterijus patenkančių pacientų aprašomus klinikinių išeičių dažnius (mirtingumo). Mirtingumo pasireiškimas tiriamoje populiacijoje numatomas 50% $\pm$ 20%. Tam, kad būtų užregistruoti reprezentatyvūs pokyčiai, turėtų būti ištirti ne mažiau kaip 47 pacientai:

$$N = \frac{p_0 q_0 \left\{ z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right\}^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$N = \frac{0.5 * 0.5 \left\{ 1.96 + 0.84 \sqrt{\frac{0.7 * 0.3}{0.5 * 0.5}} \right\}^2}{(0.7 - 0.5)^2}$$

$$N = 47$$

P_0 = populiacijos dalis (sergamumas); P_1 = tiriamosios grupės dalis (sergamumas); N = tiriamosios grupės imties dydis; α = I tipo klaidos tikimybė (paprastai 0,05); β = II tipo klaidos tikimybė (dažniausiai 0,2); z = kritinė Z reikšmė tam tikram α arba β

Atsižvelgiant į galimą pacientų pasitraukimą iš studijos vėlesniais etapais arba tikėtinas matavimo klaidas nutarta ištirti 60 pacientų.

4.3. Bioetikos leidimas ir partnerystė

Studijai vykdyti 2021 m. gautas Vilniaus regioninės bioetikos komiteto leidimas atlikti perspektyvinį biomedicininį tyrimą šia tema (2021 02 23d. Nr.2021/2-1306-784, Pakeitimas 2023 04 27). Leidimų kopijos pridedamos priedų skiltyje.

Taip pat 2020-2023 metais bendradarbiauta su VU GMC vykdant Lietuvos mokslų tarybos projektą “Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam aminorūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija“ (Nr. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005).

4.4. Ištyrimo metodai

Pacientų pirminis ištyrimas vyko įtraukimo į studiją metu, tai antrasis tyrimo etapas. Toliau duomenys buvo renkami pakartotinai kas 24 valandas tol, kol buvo tęsiama pakaitinė inkstų terapija - tai trečiasis tyrimo etapas. Pabaigus pakaitinę inkstų terapiją arba pasiekus 7 paras pacientų ištyrimas kas 24 valandas buvo nutraukiamas, pereinama į ketvirtąjį studijos etapą. Ketvirtajame etape pacientai buvo lankomi skyriuje 30 dienų, įvertinamos funkcinės klinikinės išeitys. Detalus renkamų duomenų sąrašas pateikiamas prieduose (II, III tyrimo etapai).

4.4.1. Tiriamųjų populiacijos aprašymas

4.4.1.1. Bendrieji kintamieji ir būklės sunkumo identifikatoriai

Pacientų populiacijos aprašymui duomenys buvo renkami iš paciento ligos istorijų, vertinant anamnezę, klinikinius, radiologinius ir kitus ištyrimo metodus. Rodikliai sudarė šias pagrindines grupes: gretutinės ligos (pagal Gleason indekso apibrėžimus), dabartinės ligos pobūdis, demografiniai rodikliai (lytis, amžius, antropometriniai duomenys), klinikiniai rodikliai (gyvybinių parametrų įverčiai), būklės sunkumo skalės (SOFA, APACHE II), taikomi vaistai (vazoaktyvūs, sedaciniai), klinikinės mitybos įverčiai ir kiekiai, dirbtinės plaučių ventiliacijos parametrai, laboratoriniai biocheminiai (uždegiminiai baltymai, homeostazės įverčiai, arteriniai kraujo dujų tyrimai, elektrolitai ir kt.) ir bendraklinikiniai tyrimai (bendras kraujo tyrimas). Detalus renkamų duomenų sąrašas pateikiamas prieduose (II, III tyrimo etapai).

4.4.1.2. Pakaitinės inkstų terapijos parametrai

Vertinant pakaitinės inkstų terapijos taikymą buvo registruojami šie parametrai: pakaitinės inkstų terapijos tipas (centrinė veno-veninė hemofiltracija – CVVH, centrinė veno-veninė hemodializė – CVVHD, centrinė veno-veninė hemodiafiltracija – CVVHDF); kraujotakos, dializato ir pakaitinių tirpalų greičiai ir tūriai, ultrafiltracijos kiekis, pakaitinės inkstų terapijos dozė, su antikoaguliacija susiję dydžiai (skiriamo citrato kiekis, bendra ir jonizuota kalcio koncentracija). Taip pat buvo atsižvelgiama į likutinį diurezės kiekį. Pabrėžiama, kad tyrimo metu nebuvo nurodoma, kokio tipo ir kokiais parametrais taikyti pakaitinę inkstų terapiją, paliekant pasirinkimą klinikistui pagal dažniausiai tyrimo centre naudojamą praktiką ir gaires.

4.4.2. Metabolizmo įvertinimas

Metabolizmo įvertinimas buvo atliekamas sinchroniškai taikant netiesioginę kalorimetriją, bioelektrinį impedansą ir registruojant klinikinius ir laboratorinius metodus. Taip pat metabolizmo vertinimo metu buvo surenkama ir detali informacija apie paciento klinikinės mitybos per paskutinę parą gautą kiekį ir tipą (energijos kiekį, baltymų kiekį, stratifikuojant šiuos dydžius į parenterinę ir enterinę mitybą).

4.4.2.1. Metabolizmo įvertinimas netiesioginės kalorimetrijos būdu

Netiesioginė kalorimetrija buvo atliekama CARESCAPE E-sCOVX (Jungtinės Amerikos valstijos, „General Electric Company“) prietaisu, naudojant D-lite(+) matavimo modulį. Tyrimas buvo atliekamas vadovaujantis ESPEN ir gamintojo rekomendacijomis:

- matavimas atliekamas tik pasiekus ramybės būseną (1-2 valandą iki tyrimo nekeičiami dirbtinės plaučių ventiliacijos nustatymai, vengiama bet kokių procedūrų, kurios galėtų sukelti paciento reakciją ir taip pat atsižvelgiant į literatūros apžvalgoje 7 lentelėje nurodytas sąlygas);
- prieš matavimą patikrinami saugos klausimai (ar deguonies frakcija <85 %, ar kvėpavimo dažnis < 35 k/min, ar tėkmė kontūre mažiau 10 l/min, ar kvėpuojamasis tūris didesnis nei 200 ml, ar nėra kvėpavimo kontūro pažeidimo);
- naudojamas tik sukalibruotas matavimo modulis, modulio įšilimo laikas bent 30 minučių, į kontūrą dujų analizės tarpinė įterpiama taip,

kad nesirinktų kondensatas, sulyginama modulio rodomas tūris su dirbtinės plaučių ventiliacijos aparato rodomu tūriu;

- registruojamas bent 15 minučių ramybės būsenos epizodas. Papildomo ramybės epizodo kokybė patikrinama pagal VO₂ ir VCO₂ kiekvieno įkvėpimo variabilumą – siekiama, kad jis būtų mažesnis nei 5 %.

Atitikus šias sąlygas buvo užregistruojami šie dydžiai: RES per parą (kcal/dienai), respiracinis koeficientas.

4.4.2.2. Metabolizmo įvertinimas bioelektrinio impedanso būdu

Prieš atliekant bioelektrinio impedanso analizę buvo įvertinamas paciento svoris ir ūgis. Analizė atlikta portatyviniu analizatoriumi InBody S10 ® („Biospace“, Seulas, Pietų Korėja). Atliekant analizę buvo laikomasi visų ESPEN ir gamintojo pateiktų rekomendacijų:

- prieš tyrimą aparatas buvo kalibruotas. Prieš kiekvieną matavimą aparatas papildomai atliko automatinę kalibraciją;
- analizė atlikta taikant keturių elektrodų metodiką: elektrodai buvo dedami ant abiejų riešų ir abiejų pėdų išorinio paviršiaus;
- analizė buvo atliekama gulintiems pacientams, kurie buvo atitraukę rankas 30 laipsnių, o kojas praskėtę 45 laipsnius;
- analizės metu taikytos regresinės lygtys, nustatytos pagal baltaodžių rasės matavimus.

Tyrimo metu buvo registruojama 5 kompartmentų pasyvioji ir aktyvioji varža ir fazės kampo įvertis prie 50 khz srovės. Buvo naudojami automatiškai aparato pateikti neriebalinės kūno masės įverčiai, indeksuoti pagal paciento ūgį (angl. „fat free mass index“ – FFMI, liet. NR-KMI). Skaiciuojant fazės kampą buvo atsižvelgiama, ar užregistruotos varžos visuose kompartmentuose patekdavo į regresinių lygčių referentinius dydžius, jei ne, atitinkamas kompartmentas buvo pašalinamas ir vidutinė fazės kampo reikšmė skaičiuojama iš likusių kompartmentų įverčių.

4.4.3. Aminorūgščių homeostazės įvertinimas

Aminorūgščių koncentracijų įvertinimui buvo imami kraujo mėginiai. Kraujo mėginiai buvo imami iš trijų vietų pakaitinės inkstų terapijos kontūre: paėmimo linijos (A), grąžinimo linijos (B) ir nuotekų linijos (N). Vieno mėginio tūris – 3,5 mililitro. Toliau tyrimo metu mėginiai buvo centrifuguojami ir atskiriamas serumas. Nuotekų mėginiai nebuvo centrifuguojami. Serumai buvo užšaldomi prie -40 laipsnių iki tolimesnės

analizės Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centre. Buvo pasirinkta išanalizuoti bendrą visų L-aminorūgščių koncentraciją.

Tikslios aminorūgščių koncentracijos buvo nustatytos naudojant kalorimetrinę analizę Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centre iš jau paruoštų užšaldytų serumo mėginių. Prieš koncentracijų nustatymą naudojant kalorimetrinį L-aminorūgščių nustatymo rinkinį, visi mėginiai buvo 5 kartus praskiesti sumaišant 20 μ L kraujo su 80 μ L buferinio skysčio iš rinkinio. Praskiesti mėginiai buvo termiškai inaktyvuoti kaitinant juos 90 °C 15 minučių, po to – palikti atvėsti iki kambario temperatūros ir centrifuguoti 15 minučių 15,000 $\times$ g jėga. L-aminorūgščių koncentracijos buvo nustatytos pagal tiekėjo technines rekomendacijas (Sigma-Alrich produkto kodas MAK002-1KT). 50 μ L mėginio buvo perkelta į 96 šulinėlių plokštelę ir sumaišyta su 50 μ L (angl. „master mix“) mišinio iš buferinio skysčio, enzymų mišinio ir daviklio bei inkubuota 37 °C 30 minučių. Po inkubacijos buvo išmatuota absorbcija esant 570 nm bangų ilgiui, palyginta su tuščiu mėginiu ir L-aminorūgščių koncentracija buvo nustatyta pagal kalibracinę kreivę. Kalibracinė kreivė buvo gauta sumaišant 50 μ L standartinių aminorūgščių tirpalų (0, 0,16, 0,32, 0,48, 0,64, 0,8 mM) su 50 pagrindinio tirpalo.

4.4.3.1. Sisteminė aminorūgščių koncentracija

Tyrimo metu buvo nuspręsta vertinti bendrąją visų L-aminorūgščių koncentraciją. Mėginys A – tai yra mėginys, paimtas iš pakaitinės inkstų terapijos kontūro paėmimo linijos – buvo pasirinktas vertinti sistemei aminorūgščių koncentracijai.

4.4.3.2. Aminorūgščių pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu

Tam, kad būtų įvertintas aminorūgščių pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu, buvo panaudota sisteminė (A), grįžtančio kraujo (V) ir nuotekų (N) aminorūgščių koncentracija. Buvo apskaičiuoti du dydžiai:

- Per vieną parą netenkamų amino rūgščių masė (AA netekimas). Pirma buvo įvertinamas nuotekų tūris per 24 valandas. Tada buvo panaudojama nuotekų linijoje (N) išmatuota aminorūgščių koncentracija. Žinant standartinę aminorūgščių molinę masę (110 daltonų) buvo apskaičiuojama netekų aminorūgščių masė gramais kilogramui per parą:

$$\begin{aligned}
 \text{Netektos aminorūgštys} &= \text{Aminorūgštys} \left(\frac{\text{mol}}{L} \right)_{\text{nuotekos}} \\
 &\times \text{Tūris } (L)_{\text{nuotekos}} \\
 &\times \text{Molekulinė masė } \left(110 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right)_{\text{aminorūgštys}}
 \end{aligned}$$

- Vienmomentinė filtracijos frakcija (AA filtracijos frakcija). Jos apskaičiavimui buvo panaudojama sisteminė (A) ir grąžinamo kraujo (V) koncentracija. Filtracijos frakcija buvo apskaičiuojama pagal formulę:

$$\text{Filtracijos frakcija (\%)} = \frac{A \left(\frac{\text{mmol}}{L} \right) - V \left(\frac{\text{mmol}}{L} \right)}{A \left(\frac{\text{mmol}}{L} \right)}$$

4.4.4. Sąsajos tarp metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės

Tolimesnės analizės metu buvo vertinama, kokie metabolizmo parametrai lemia sisteminę amino rūgščių koncentraciją ir AA netekimą. Taip pat buvo vertinami ir ryšiai su paciento klinikiniais parametrais, laboratoriniais rodikliais, gretutinėmis ligomis, būklės sunkumo indikatoriais atliekant atitinkamas regresines analizes. Analizei pasirinkta pirma tyrimo diena, kurios metu ištirti visi tiriamieji.

4.4.4.1. Sąsajos tarp metabolizmo intensyvumo ir aminorūgščių homeostazės

Tam, kad būtų įvertintas ryšys tarp metabolizmo intensyvumo ir aminorūgščių homeostazės, buvo vertinamos koreliacijos tarp netiesioginės kalorimetrijos metu gauto RES, RES indeksuoto pagal kūno svorį ir sisteminės aminorūgščių koncentracijos ir netekimo. Analizei pasirinkta pirma tyrimo diena, kurios metu ištirti visi tiriamieji.

4.4.4.2. Sąsajos tarp kūno kompozicijos ir aminorūgščių homeostazės

Tam, kad būtų įvertintas ryšys tarp kūno kompozicijos ir aminorūgščių homeostazės, buvo vertinamos koreliacijos tarp BIA metu gauto NR-KMI ir sisteminės aminorūgščių koncentracijos, filtracijos frakcijos ir netekimo. Analizei pasirinkta pirma tyrimo diena, kurios metu ištirti visi tiriamieji.

4.4.5. Metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pokyčiai pirmąją savaitę

Tam, kad būtų įvertinti metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pokyčiai per pirmąją pakaitinės inkstų terapijos savaitę, buvo lyginami rodiklių įverčiai pirmą, trečią ir septintą paras. Lyginami rodikliai buvo: netiesioginės kalorimetrijos metu gautas RES, BIA metu gautas NR-KMI ir aminorūgščių sisteminė koncentracija ir per parą netenkamas kiekis. Taip pat buvo atsižvelgiama ir į įvedamos klinikinės mitybos įverčius: energijos kiekį ir baltymų kiekį.

4.4.6. Klinikinių išeičių vertinimas

4.4.6.1. 30 dienų mirtingumo vertinimas

Pagrindine klinicine išeitimi buvo pasirinkta vertinti 30 dienų mirtingumą gydant arba po gydymo intensyvios terapijos skyriuje dėl bet kokios priežasties.

4.4.6.2. Veiksnių, lemiančių 30 dienų mirtingumą, nustatymas

Buvo atlikta atskira analizė, nustatanti 30 dienų mirtingumo rizikos veiksnius. Į analizę buvo įtraukti konvenciniai rizikos veiksniai (gretutinės ligos, būklės sunkumo identifikatoriai, laboratorinių ir radiologinių tyrimų rezultatai, klinikiniai rodikliai) ir metabolizmo įverčiai (RES, NR-KMI, aminorūgščių sisteminė koncentracija, netekimas ir filtracijos frakcija). Analizei pasirinkti pirmos tyrimo dienos duomenys, kurios metu ištirti visi tiriamieji.

4.4.6.3. Funkcinių klinikinių išeičių aprašymas

Gydymo etapą intensyvioje terapijoje išgyvenę pacientai pateko į IV tyrimo etapą. Tiriamieji buvo lankomi palatoje, renkami duomenys apie jų raumenų jėgą, ištvermę, patirtas komplikacijas, vertinamas fizinis pajėgumas pagal FISS skalę. Tolimesnės analizės metu šie įverčiai buvo susiejami su metabolizmo įverčiais (RES, NR-KMI, aminorūgščių sisteminė koncentracija, netekimu ir filtracijos frakcija). Analizei pasirinkti pirmos tyrimo dienos duomenys, kurios metu ištirti visi tiriamieji.

4.4.7. Statistinė analizė

Bazinių tiriamųjų charakteristikų įvertinimui taikyti aprašomieji statistiniai metodai: proporciniams kintamiesiems aprašyti naudoti dažniai, normalaus skirsnio kintamiesiems aprašyti naudoti vidurkiai ir standartinės

deviacijos (SD), nenormalaus skirsnio – medianos ir interkvartilinis plotis (IKP). Skirsnų normalumas tikrintas Kolmogorovo-Smirnovo testu.

Tam, kad būtų nustatytos sąsajos tarp įverčių normaliojo skirsnio kintamiesiems, buvo naudojamas Pearsono koreliacijos testas. Siekiant įvertinti skirtumus tarp dviejų kategorijų buvo naudojami du testai: normalaus skirsnio kintamiesiems T testas, nenormalaus skirsnio kintamiesiems Mann–Whitney U testas. Siekiant palyginti kategorinių binarinių kintamųjų koreliaciją buvo naudojamas Chi-kvadratų testas.

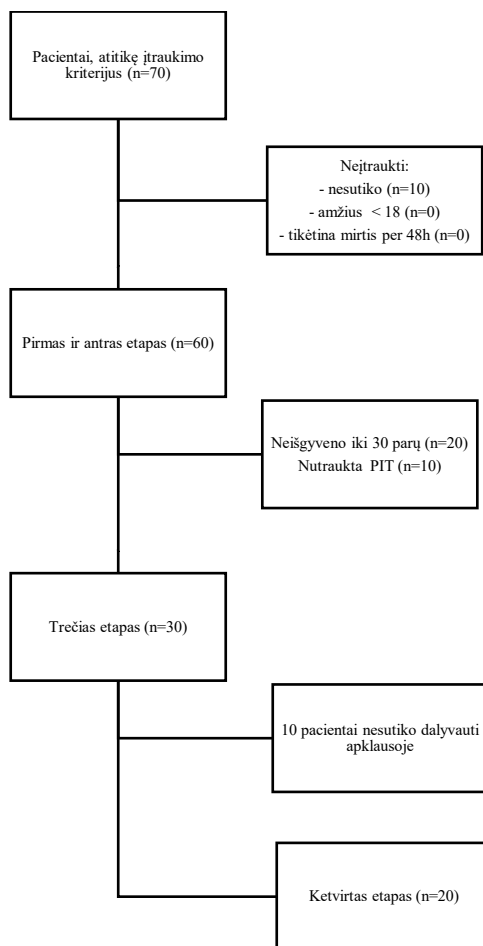
Atliekant regresines analizes tęstiniai kintamieji buvo patikrinami dėl pasiskirstymo normalumo. Visos regresinės analizės pirma buvo atliekamos pavieniui kiekvienam kintamajam atskirai (binarinės regresinės analizės, jei priklausomas kintamasis dvejetainis, ir linijinės regresinės analizės, jei priklausomas kintamasis tęstinis), į tolimesnį daugiaveiksmės analizės modelį įtraukiami tik statistiškai reikšmingi kintamieji. Daugiaveiksmė regresinė analizė buvo atliekama pažingsniui, kiekviename žingsnyje į modelį įtraukiant reikšmingiausią kintamąjį. Taip pat atitinkamai atlikta daugiaveiksmė linijinė arba daugiaveiksmė binarinė regresinė analizė, atsižvelgiant į priklausomojo kintamojo pobūdį.

Detalūs statistiniai metodai aprašyti prie kiekvienos metodikos arba rezultatų dalies įvardinant naudotus testus ir procedūras. Visa statistinė analizė atlikta naudojantis „IBM SPSS Statistics“ programa, v.25.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai p reikšmė $< 0,05$.

4.5. Rezultatai

4.5.1. Pacientų populiacijos aprašymas

Tyrimo metu buvo įtraukta 60 pacientų. Tyrimo eiga demonstruojama eigos diagramoje (žr. 10 pav.).



10 paveikslas. Tyrimo eigos diagrama.

Įtraukimo kriterijus atitiko 70 pacientų, įtraukta 60. Pirmajame ir antrajame etape dalyvavo 60 pacientų, trečiajame 30 pacientų, ketvirtajame 21 pacientas.

4.5.1.1. Bendrieji kintamieji ir būklės sunkumo identifikatoriai

Dauguma įtrauktų pacientų atitiko kritiškai sunkių pacientų kriterijus, bendroji aprašomoji statistika rodiklių įtraukimo metu pateikiama 13 lentelėje. Pagal lytį tiriamieji pasiskirstė panašiai, moterų procentinė dalis – 56,7%. Nustatytos tipinės gretutinės ligos, stebimos kritinės būklės pacientams. Dauguma iš įtrauktų pacientų įvertinti kaip didelės mirtingumo rizikos pacientai (46-50%), patiriantys dauginį organų disfunkcijos sindromą. Beveik 100% pacientų, įtraukimo į tyrimą metu, buvo gydomi vazopresoriais,

taip pat turėjo išreikštą uždegiminio atsako sindromą. Vertinant pagal pirminės patologijos profilį, pacientai pasiskirstė tolygiai tarp chirurginių ir terapinių profilių. Vertinant terapinio profilio ligonius, didžiąją dalį sudarė gastroenterologijos ir pulmonologijos ligoniai, o vertinant chirurginio profilio – širdies chirurgijos ligoniai.

13 lentelė. Tiriamųjų imties aprašymas

Demografiniai rodikliai		
Amžius		66 ± 12,91
Lytis	Vyras	26 (43,3%)
	Moteris	34 (56,7%)
Gretutinės ligos		
Pirminė arterinė hipertenzija		47 (78,3%)
Širdies nepakankamumas		33 (55,0%)
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga		1 (1,7%)
Cukrinis diabetas		15 (25,0%)
Lėtinė inkstų liga		19 (31,7%)
Klinikiniai parametrai		
Vidurinis arterinis spaudimas (mmHG)		75,1 ± 12,0
Degūonies saturacija (%)		96,5 ± 2,9
Temperatūra (laipsniai)		36,2 ± 1,4
Širdies susitraukimų dažnis		85,5 ± 19,9
Taikomas gydymas vazopresoriais		58 (96,7%)
Vidutinė noradrenalino dozė (µg/kg/min)		0,23 [0,1-0,39]
Būklės sunkumo kriterijai		
SOFA		12,25 ± 3,61
APACHE II		22,98 ± 7,87
SAPS II		51,59 ± 15,51
Laboratorinių tyrimų įverčiai		
Arterinis pH (vienetai)		7,32 ± 0,12
Hemoglobinas (g/L)		105,8 ± 20,7
Laktatas (mmol/L)		2,1 [1,5-2,88]
Natris (mmol/L)		137,5 ± 5,2
Kalis (mmol/L)		4,36 ± 0,74
C-reaktyvusis baltymas (mg/L)		154,1 [108,5-248,4]
Prokalcitoninas (ng/mL)		4,63 [1,95-16,71]
Leukocitai (10 ⁹ /L)		13,17 [9,3-17,21]
Kreatininas (mg/ml)		207 [162,5-311,5]
Šlapalas (mmol/L)		17,55 [11,5-26,70]
Bilirubinas (mmol/L)		28,8 [16,9-68,9]

Dirbtinės plaučių ventiliacijos parametrai		
PEEP reikšmė (cm H ₂ O)		9,33 ±3,45
FiO ₂ reikšmė (%)		55,2 ±17,56
PaO ₂ /FiO ₂ santykis		195,6 [134,9-265,8]
Ligos profilis ir eiga		
Terapinis profilis*:		32 (53,3)
Kardiologinis		5 (15,6)
Pulmonologinis		11 (34,4)
Gastroenterologinis		8 (25,0)
Neurologinis		3 (5,0)
Nefrologinis		1 (3,3)
Hematologinis		2 (3,3)
Trauminis		2 (3,3)
Chirurginis profilis*:		28 (46,7)
Trauminis		4 (6,7)
Pilvo chirurgijos		7 (11,7)
Širdies chirurgijos		14 (23,3)
Angiochirurgijos		3 (5,0)
Dienos ligoninėje iki patekimo į ITS		6 [2-11]

13 lentelė. Sutrumpinimai: SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS – Simplified Acute Physiology Score, CVVHD – nuolatinė venoveninė hemodializė, CVVH – nuolatinė venoveninė hemofiltracija, CVVHDF – nuolatinė venoveninė hemodiafiltracija, ITS – intensyvios terapijos skyrius

4.5.1.2. Pakaitinės inkstų terapijos parametrai

Pacientai iki patekimo į ITS ligoninėje vidutiniškai praleisdavo iki 6 parų. Patekus į ITS, iki pakaitinės inkstų terapijos pradžios praeidavo dar vidutiniškai 2 dienos. Kreatinino ir šlapalo koncentracijos PIT pradžios metu nėra didelės, dažniausia priežastis pradėti PIT – perkrova skysčiais. Tai tikėtinas rezultatas vertinant šiuolaikinę praktiką inicijuojant PIT. Pradiniai nuolatinės PIT parametrai pateikiami 14 lentelėje. Pradinė dozė – 29,92 ml/kg/val – tikėtinas ir rekomendacijos atitinkantis rezultatas. Dažniausiai pasirinkta CVVHD, rečiau CVVHDF, rečiausiai CVVH. Stebėti ryškūs skirtumai pradinės PIT dozės susiję su PIT tipu: CVVHD (27,90 ±6,38 ml/kg/val.), CVVHDF (34,55 ±10,87 ml/kg/val.), CVVH (26,26 ±8,04 ml/kg/val.), p reikšmė 0,012. Tokie skirtumai atsirado dėl tyrimo centre nusistovėjusių tradicijų – norint taikyti didesnę PIT dozę pasirenkama CVVHDF. Į šį netolygumą buvo atsižvelgta vėliau taikant tolimesnes analizes.

14 lentelė. Pakaitinės inkstų terapijos parametrai

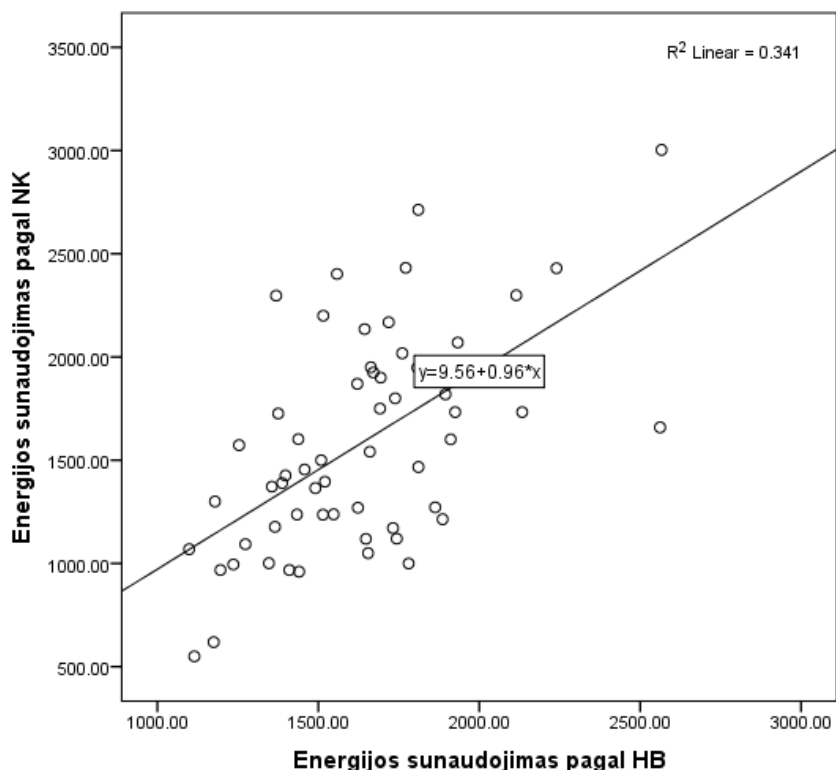
Pradinė dozė (ml/kg/h)		29,92 ± 8,82
PIT pradžia nuo patekimo į ITS		2,0 [1,0-5,75]
Tipas	CVVHD	33 (55%)
	CVVH	7 (11,7%)
	CVVHDF	20 (33,3%)

14 lentelė. Sutrumpinimai: , CVVHD – nuolatinė venoveninė hemodializė, CVVH – nuolatinė venoveninė hemofiltracija, CVVHDF – nuolatinė venoveninė hemodiafiltracija, PIT – pakaitinė inkstų terapija, ITS – intensyvios terapijos skyrius

4.5.2. Metabolizmo įvertinimas

4.5.2.1. Metabolizmo įvertinimas netiesioginės kalorimetrijos būdu

Netiesioginę kalorimetriją pavyko atlikti 59 pacientams iš 60, vienam tyrimo atlikti nepavyko dėl per aukšto FiO₂ ištyrimo metu. Vidutinės energijos sąnaudos buvo 1560 ± 517 kcal/dienai, indeksuotos pagal kūno masę – 18,13 ± 5,32 kcal/kg/dienai. Bazinis energijos sunaudojimas apskaičiuotas pagal Harris – Benedict lygtį – 1629 ± 311 kcal/dienai, santykis tarp kalorimetrijos metu pamatuoto RES ir suskaičiuoto pagal Harris – Benedict lygtį – 0,97 ± 0,26, indikuojantis kiek lėtesnę medžiagų apykaitą. Taip pat įvertinta, kad abu šie rezultatai yra tarpusavyje susiję pagal tiesinę priklausomybę (R=0,584, Beta=0,963, CI95%: 0,608-1,318, p<0,001), sąsaja pavaizduota 11 paveiksle. Išmatuotas respiracinis koeficientas – 0,76 ± 0,15, kiek žesmesnis ir galėtų indikuoti metabolizmą, vykstantį daugiausiai naudojant baltymus ir riebalus.



11 paveikslas. Skirtingais būdais įvertinto energijos sunaudojimo palyginimas

11 paveiksle matoma taškinė diagrama, rodanti koreliaciją tarp energijos sunaudojimo pamatuoto kalorimetrijos metu (Y) ir suskaičiuoto pagal Harris-Benedict lygį (X).

4.5.2.2. Metabolizmo įvertinimas bioelektrinio impedanso būdu

Bioelektrinio impedanso analizę pavyko atlikti 59 pacientams iš 60, vienam analizę negalėjo būti atlikta dėl anksčiau buvusios vienos kojos amputacijos. Kūno kompozicijos analizė nustatė vidutinį neriebalinės kūno masės indeksą - 22,67 kg/m² (žr. 15 lentelę). Toks indeksas gerokai viršija ESPEN nurodomą mitybos nepakankamumo diagnostikai naudojamą rėžį (moterims 15 kg/m² ir vyrams 17 kg/m²). Kadangi NR-KMI norma skirtinga vyrams ir moterims, buvo pasirinkta NR-KMI įverčius atskirai standartizuoti pagal lytį ir suskirstyti į keturias procentilines grupes, taip kategorizuojant kintamąjį ir paruošiant jį analizei. Taip pat įvertinti ir paciento kompartmentuose esantys vandens kiekiai, suskaičiuotas edemos indeksas, vertinantis santykį tarp ekstra lastelinio ir bendro vandens kiekio, jis – 0,42, viršijantis normą 0,38-0,40 ir rodantis audinių edemą. Tai tikėtinas rezultatas žinant, kad šiems pacientams

PIT daugiausiai pradėta dėl perkrovos skysčiais. Paskutinis BIA metu analizuotas rodiklis – fazės kampas. Jo vidutinė reikšmė – 3.83 ± 1.11 laipsniai. Tai ypatingai žemas įvertis, rodantis arba prastą ląstelių membranų būklę, arba bendrą audinių patinimą.

15 lentelė. Bioelektrinio impedanso rezultatai

Ūgis (cm)	170,87 $\pm$ 17,75
Svorgis (kg)	88,70 $\pm$ 22,38
NR-KMI (kg/m ²)	22,67 $\pm$ 3,74
NR-KMI grupės:	
Procentilės 1-25 (%)	13 (23,2)
Procentilės 25-50 (%)	14 (25,0)
Procentilės 50-75 (%)	15 (26,8)
Procentilės 75-99 (%)	14 (25,0)
Ekstraląstelinis vanduo	21,34 $\pm$ 4,62
Intralaštelinis vanduo	29,61 $\pm$ 5,89
Bendras vanduo	50,26 $\pm$ 11,33
Fazės kampas	3,83 $\pm$ 1,11

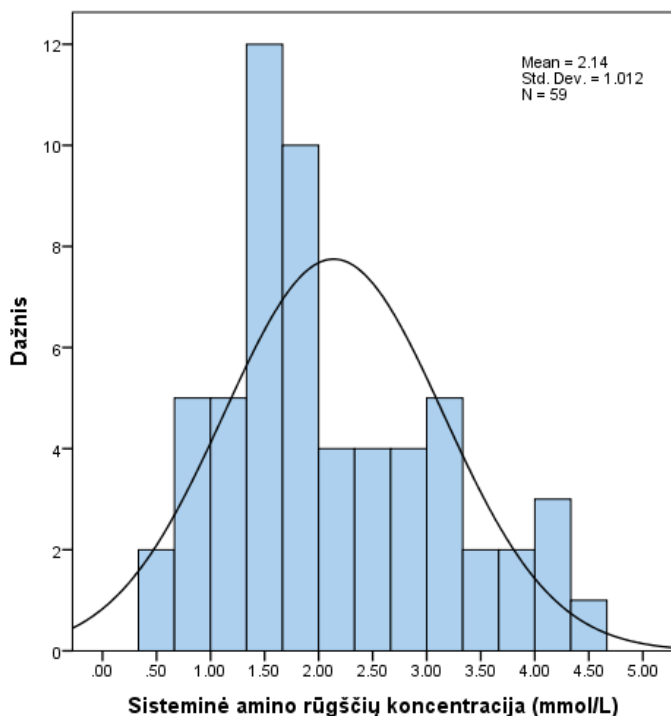
Lentelė 15. Sutrumpinimai: NR-KMI- nriebalinės kūno masės indeksas

4.5.3. Aminorūgščių homeostazės įvertinimas

Aminorūgščių koncentracijos buvo sėkmingai įvertintos 58 pacientams (1 paciento sisteminės koncentracijos ir 1 paciento grįžtančios koncentracijos mėginiai buvo už matavimo aparato kalibracinės kreivės ribų).

4.5.3.1. Sisteminė aminorūgščių koncentracija

Nustatyta sisteminė aminorūgščių koncentracija – $2,14 \pm 1,01$ mmol/L. Atlikus detalesnę aprašomąją kintamojo analizę, nustatyta, kad kintamasis gali būti vertinamas kaip turintis ir tolygų, ir ne tolygų pasiskirstymą: mediana - 1,84 [1,38-2,98], yra nežymus pasislinkimas į kairę (asimetrijos koeficientas – 0,609), Kolmogorovo-Smirnovo testo p įvertis - 0,04, kintamojo histograma vaizduojama 12 paveiksle. Esant tik nežymiai kintamojo išsidėstymo asimetrijai nuspręsta toliau kintamąjį analizuoti kaip tolygiai pasiskirsčiusį. Tolimesnėse analizėse suformuotos ir keturios procentilinės grupės pagal 25, 50 ir 75 procentilių reikšmes (12 pav. ir 16 lentelė).



12 paveikslas. **Aminorūgščių sisteminės koncentracijos histograma**

12 paveiksle demonstruojama išmatuotų amino rūgščių koncentracijų (mmol/L) išsibastymas pasitelkiant histogramą. Mėlyni stulpeliai rodo pacientų, turėjusių konkretų įvertį skaičių. Horizontali linija – normalaus skirsnio išsibastymą.

16 lentelė. **Sisteminės amino rūgščių koncentracijos procentilinės grupės**

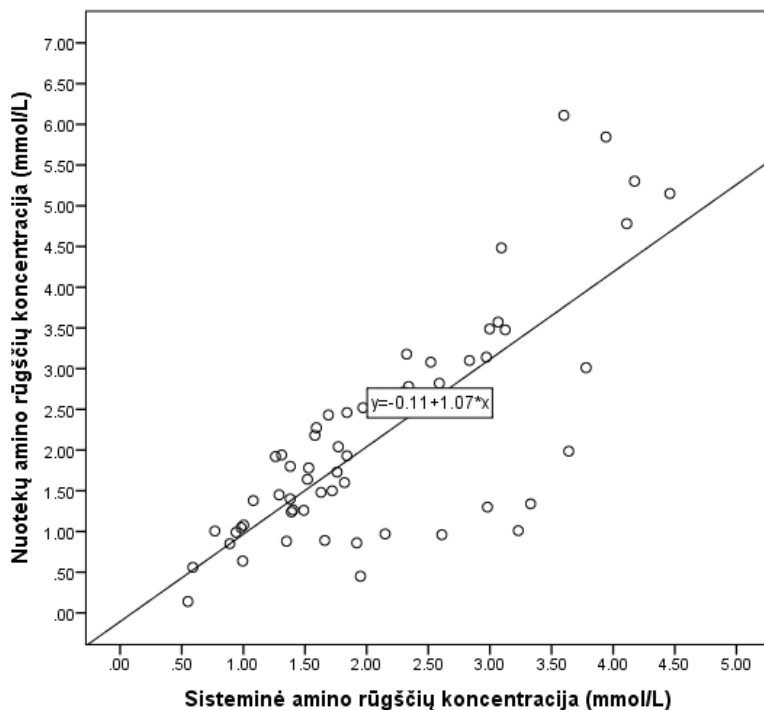
	Mediana [IKR]
Aminorūgštys (mmol/L)	1,84 [1,38-2,98]
Aminorūgštys (mmol/L):	
Procentilės 1-25 (%)	9 (15,3)
Procentilės 25-50 (%)	26 (44,1)
Procentilės 50-75 (%)	14 (23,7)
Procentilės 75-99 (%)	10 (16,9)

16 lentelė. Sutrumpinimai: IKR – tarpkvartilinis plotis

4.5.3.2. Aminorūgščių pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu

Aminorūgščių koncentracijos buvo išmatuotos nuotekų (N) ir grįžtančio kraujo (V) linijose, koncentracijos atitinkamai $2,15 \pm 1,37$ mmol/l ir $1,70 \pm 0,91$ mmol/l. Kiek didesnė nei sisteminė nuotekose užregistruota koncentracija gali būti paaiškinama koncentracijos skirtumu esant tūrio

disproporcijai tarp pratekančio kraujo ir susiformuojančių nuotekų, atitinkamai apie 6000 ml kraujo per valandą ir 2200 ml nuotekų per valandą. Pastebėta stipri koreliacija tarp sisteminės aminorūgščių koncentracijos (A) ir nuotekose esančios aminorūgščių koncentracijos (N) ($R=0,772$, $Beta=1,073$ $CI_{95\%}$: 0,837-1,310 $p<0,001$) (13 pav.). Vertinant vienmomentinę filtracijos frakciją nustatyta, kad ji lygi $21,81 \pm 16,87\%$.

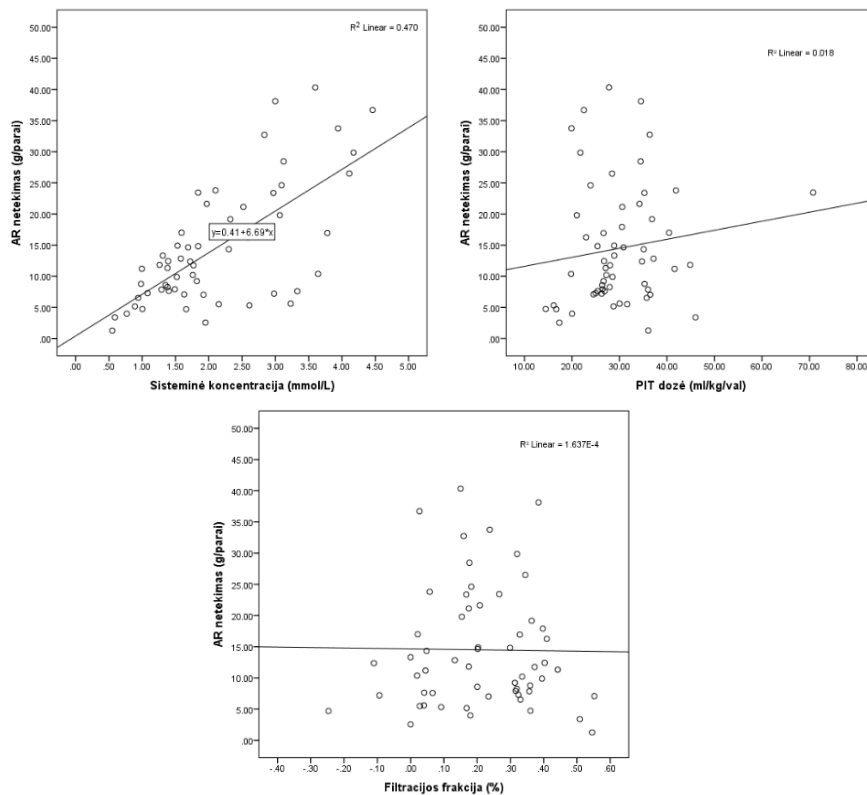


13 paveikslas. Sisteminės ir nuotekose esančių aminorūgščių koncentracijos ryšys

Paveiksle rodoma taškinė diagrama, rodanti koreliaciją tarp nuotekų (Y) ir sisteminės (X) aminorūgščių koncentracijos.

Vertinant netenkamų aminorūgščių kiekį buvo nustatyta, kad vidutiniškai netenkama $14,50 \pm 9,63$ gramų per pirmąją parą. Siekiant išsiaiškinti, kas daugiausiai nulemia šį netekimą, ar sisteminė koncentracija ar PIT aparato nustatymai, įvertinta šių veiksnių įtaka pasitelkiant linijinę regresinę analizę. Pakaitinės inkstų terapijos tipas nevertintas dėl anksčiau aprašytos koreliacijos tarp PIT tipo ir dozės dydžio, pasirinkta vertinti tik dializės dozę ir filtracijos frakciją. Analizės rezultatai rodo, kad koreliacijos tarp PIT dozės ($B=0,134$, $Beta=0,145$ $CI_{95\%}$: (-)0,141-0,431, $p=0,314$) ir filtracijos frakcijos nėra ($R=0,013$, $Beta=-0,73$ $CI_{95\%}$: (-)16,02-14,56,

$p=0,924$), daugiausiai netenkamą aminorūgščių kiekį lemia sisteminė koncentracija ($R=0,686$, $Beta=6,69$ CI95%: 4,79-8,59, $p<0,001$) (14 paveikslas). Tai tikėtina, bet gana kontraversiškas rezultatas, detaliau aprašomas rezultatų aptarimo skyriuje.



14 paveikslas. Pakaitinės inkstų terapijos rodikliai, susiję su aminorūgščių netekimu

Paveiksle pateikiamos taškinės diagramos, rodančios aminorūgščių netekimo (Y) koreliacijas su sistetine koncentracija, pakaitinės inkstų terapijos (PIT) doze ir filtracijos frakcija. (iš kairės į dešinę)

4.5.4. Sąsajos tarp metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės

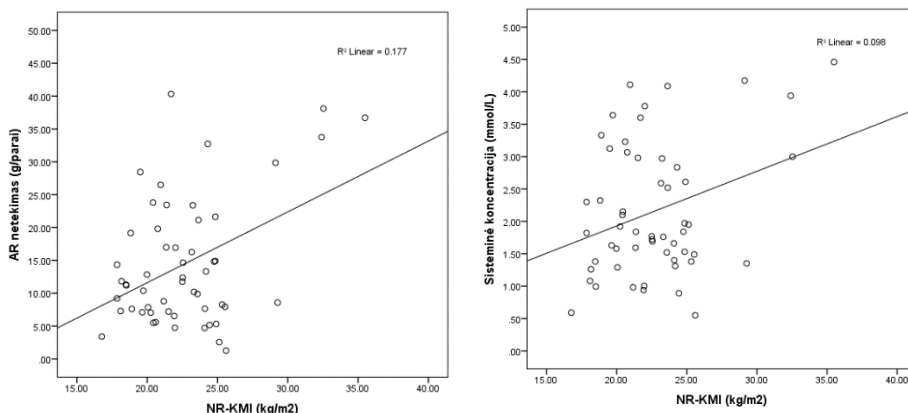
4.5.4.1. Sąsajos tarp RES ir aminorūgščių koncentracijos serume ir pašalinamo kiekio

Vertinimo metu panaudotas indeksuotas RES dydis, $18,13 \pm 5,32$ kcal/kg/dienai ir du kintamieji, nurodantys aminorūgščių homeostazę: sisteminė koncentracija $2,14 \pm 1,01$ mmol/L ir netenkamas per parą kiekis

14,50 ±9,63 g/parai. Taikant linijinę regresinę analizę sąsajų nenustatyta nei tarp RES ir netenkamo AR kiekio ($R=0,105$, $Beta=0,187$ CI95%: (-)0,29-(-)0,67, $p=0,438$), nei tarp RES ir sisteminės AR koncentracijos ($R=0,146$, $Beta=0,027$ CI95%: (-)0,02-0,07, $p=0,273$). Taip pat sąsajų negauta ir panaudojus kategorizuotą sisteminės aminorūgščių koncentracijos kintamąjį pagal procentilines reikšmes ($p=0,153$).

4.5.5. Sąsajos tarp BIA rodmenų ir aminorūgščių koncentracijos serume ir pašalinamo kiekio

Vertinimo metu panaudotas NR-KMI dydis, $18,13 \pm 5,32$ kcal/kg/dienai ir du kintamieji, nurodantys amino rūgščių homeostazę: sisteminė koncentracija $2,14 \pm 1,01$ mmol/L ir netenkamas per parą kiekis $14,50 \pm 9,63$ g/parai. Taikant linijinę regresinę analizę nustatyta koreliacija tarp NR-KMI ir abiejų aminorūgščių homeostazę rodančių rodiklių: netenkamo AR kiekio ($R=0,42$, $Beta=1,08$ CI95%: 0,43-1,73, $p=0,02$) ir sisteminės AR koncentracijos ($R=0,313$, $Beta=0,08$ CI95%: 0,1-0,15, $p=0,02$) (15 pav.).



15 paveikslas. Neriebalinės kūno masės indekso ir aminorūgščių homeostazės ryšiai

Paveiksle pateikiamos taškinės diagramos, rodančios aminorūgščių netekimo (Y) koreliaciją su sistetine NR-KMI ir sisteminės aminorūgščių koncentracijos koreliaciją su NR-KMI (iš kairės į dešinę)

Siekiant įvertinti ar NR-KMI ryšys su pašalinamų aminorūgščių kiekiu yra nepriklausomas nuo kitų veiksnių, papildomai atlikta daugiaveiksmė regresinė analizė. Jos metu į analizę įtraukti standartiniai kintamieji, galintys nulemti mažesnę raumenų ir aminorūgščių kiekį: gretutinės ligos, laboratorinių tyrimų rezultatai, metabolizmą lemiančių veiksnių rezultatai,

aminorūgščių sisteminė koncentracija, pakaitinės inkstų terapijos tipas ir dozė. 17 lentelėje demonstruojami tik statistiškai reikšmingai susijusių rodiklių regresijos koeficientai. Vienaveiksmėje analizėje reikšmingai netenkamų aminorūgščių kiekį didino NR-KMI dydis, dializės tipas (CVVHDF) ir didėjanti sisteminė aminorūgščių koncentracija, o mažino pH reikšmės didėjimas. Daugiaveiksmėje analizėje nepriklausomi kintamieji: sisteminė aminorūgščių koncentracija, CVVHDF dializės tipas ir NR-KMI dydis. Visų trijų kintamųjų įverčiams didėjant, didėja ir netenkamų aminorūgščių kiekis (žr. 17 lentelę).

17 lentelė. Netenkamų aminorūgščių kiekį lemiančių veiksnių regresinė analizė

	Vienveiksmė analizė			
	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
NR-KMI (kg/m ²)	1,08	0,42	0,43-1,73	0,002
Dializės dozė (ml/kg/val)				0,314
Dializės tipas (CVVHD)	(-)5,69	(-)0,30	(-)10,60- (-)0,79	0,024
Dializės tipas (CVVHF)	(-)0,97	(-)0,12	(-)3,08 -1,15	0,363
Dializės tipas (CVVHDF)	7,89	0,40	3,00-12,77	0,002
aPH (vienetai)	(-)24,48	(-)0,30	(-)45,48- (-)3,47	0,023
	Daugiaveiksmė analizė			
	B	Exp(B)	95% CI for B	P value
Sisteminė AR konc. (mmol/L)	5,72	0,58	3,97-7,48	<0,001
Dializės tipas (CVVHDF)	7,78	0,39	4,36-11,20	<0,001
NR-KMI (kg/m ²)	0,47	0,18	0,01-0,93	0,014
aPH				n.s.
Dializės tipas (CVVHD)				n.s.
Dializės dozė (ml/kg/val)				n.i.

17 lentelė. Sutrumpinimai: NR-KMI – neriebalinė kūno masė, CVVHD – nuolatinė venoveninė hemodializė, CVVH – nuolatinė venoveninė hemofiltracija, CVVHDF – nuolatinė venoveninė hemodiafiltracija.

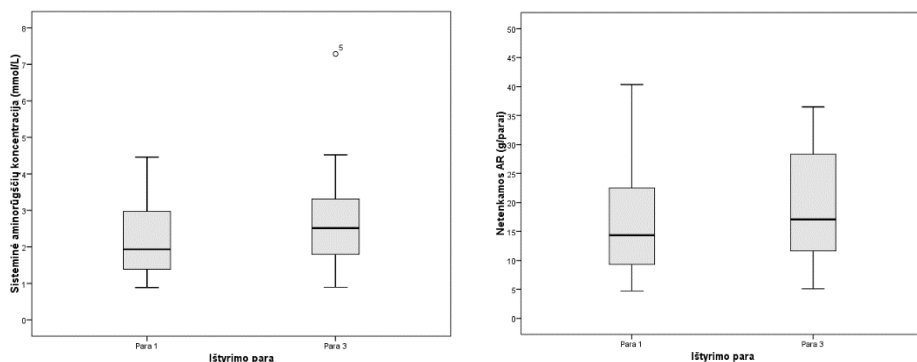
4.5.5. Metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pokyčiai pirmąją savaitę

Tyrimo metu pacientų skaičiaus imtis mažėjo nuo pirmąją parą įtrauktų 60 pacientų iki 48 pacientų trečiąją parą ir 35 - septintąją parą. Todėl siekiant įvertinti metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pokyčius pirmąją savaitę buvo pasirinkta palyginti pirmąją ir trečiąją gydymo dienas. Palyginimas buvo atliktas atskirai palyginant pokyčius tarp sisteminės aminorūgščių koncentracijos, netiesioginės kalorimetrijos duomenų, bioelektrinio impedanso duomenų, klinikinės mitybos įverčių, būklės sunkumo

identifikatorių ir laboratorinių tyrimų. Atlikus šiuos pirmos ir trečios gydymo dienos palyginimus, atskirai atlikta regresinė analizė, skirta aprašyti veiksnius, lemiančius sisteminę aminorūgščių koncentraciją pirmąją ir trečiąją dienomis. Taip pat aprašyti ir 4-7 paros rodikliai, bet dėl nepakankamos tiriamųjų imties neatlikti palyginamieji testai.

4.5.5.1. Aminorūgščių homeostazės, metabolizmo ir kitų rodiklių skirtumai tarp pirmosios ir trečiosios dienos

Įvertinus 48 pacientų duomenis nustatyta, kad aminorūgščių koncentracija nuo pirmosios iki trečiosios dienos padidėjo $2,14 \pm 1,84$ mmol/l iki $2,95 \pm 2,51$ mmol/l (Skirtumas: $-0,54$ CI95% $(-1,03 - (-0,062$ $p=0,028)$). Taip pat stebėtas ir netenkamų amino rūgščių padidėjimas, nuo $16,95 \pm 9,76$ g/parai iki $15,61 \pm 21,09$ g/parai (Skirtumas: $-8,55$ CI95%: $(-15,05 - (-2,05,$ $p=0,012)$). 16 paveiksle parodytuose grafikuose galima matyti sisteminės aminorūgščių koncentracijos (Y) ir netekimo (Y) skirtumus pirmąją ir trečiąją tyrimo dienomis (žr.16 pav.).



16 paveikslas. Aminorūgščių homeostazės palyginimas pirmą ir trečią paromis

Paveiksle nurodomos dvi pasikliautinių intervalų diagramos. Kairėje palyginama pirmos ir trečios paros sisteminės aminorūgščių koncentracijos skirtumai, dešinėje – netenkamų aminorūgščių skirtumai.

Netiesioginės kalorimetrijos įverčių skirtumai tarp pirmosios ir trečiosios dienos. Skirtumų tarp energijos sunaudojimo ($18,61 \pm 5,85$ vs. $19,94 \pm 6,27$ $p=0,333$) ir respiracinio koeficiento įverčių lyginant pirmąją ir trečiąją paras nebuvo. ($0,78 \pm 0,17$ vs. $0,80 \pm 0,15$ $p=0,087$).

Bioelektrinio impedanso įverčių skirtumai tarp pirmosios ir trečiosios dienos. Lyginant pirmosios ir trečiosios paros bioelektrinio impedanso

rodiklių įverčius, nustatytas bendro vandens kiekio padidėjimas ($50,57 \pm 11,74$ vs. $52,75 \pm 10,52$ $p=0,017$).

Pakaitinės inkstų terapijos rodiklių skirtumai tarp pirmosios ir trečiosios dienos. Pokyčių pakaitinės inkstų terapijos nustatymuose ir rodikliuose lyginant pirmąją ir trečiąją parą nestebėta, dozė išliko stabili ($31,51 \pm 9,36$ vs. $31,44 \pm 9,12$, $p=0,940$), PIT tipai nesikeitė.

Klinikinės mitybos rodiklių skirtumai tarp pirmosios ir trečiosios dienos. Lyginant pirmąją ir trečiąją parą pastebėti reikšmingi skirtumai taikant klinikinę mitybą. Pastebėtas padidėjęs skiriamų baltymų ($0,38 \pm 0,42$ vs. $0,72 \pm 0,62$, $p=0,001$ g/kg/dienai) ir kalorijų kiekis ($11,08 \pm 7,67$ vs. $11,09 \pm 7,68$, $p=0,036$ kcal/kg/dienai). Vertinant kalorijų kiekį statistiškai reikšmingas pokytis kliniškai nereikšmingas dėl mažo vidurkių skirtumo.

4.5.5.2. Regresinė aminorūgščių sisteminę koncentraciją lemiančių veiksnių analizė pirmąją ir trečiąją paromis

Į regresinę analizę pirmąją parą įtraukti visi veiksniai, galintys nulemti aminorūgščių koncentraciją. Vienveiksmėje analizėje reikšmingi buvo šie veiksniai: lėtinė inkstų liga, SOFA įvertis, leukocitozė; iš BIA metu gautų įverčių - intraląstelinis, ekstraląstelinis, bendras vandens kiekis bei NR-KMI; iš netiesioginės kalorimetrijos metu gautų įverčių susijusių rodiklių nebuvo; iš PIT įverčių - netenkamų aminorūgščių kiekis; iš klinikinės mitybos įverčių – rodiklių nebuvo (žr.18 lentelę). Šie rodikliai buvo įtraukti į tolimesnę daugiaveiksmę analizę. Iš BIA metu gautų įverčių dėl aukštos tarpusavio koreliacijos pasirinkta įtraukti tik vieną rodiklį – geriausią koreliacijos koeficientą su aminorūgščių sistetine koncentracija - turintį bendrą vandens kiekį ($R=0,39$, $R^2=0,149$, $p=0,04$). Taigi, daugiaveiksmės analizės metu gautas regresinis modelis subalansuotas ir tikslus ($R=0,744$ $R^2=0,526$ $p=0,009$). Jo metu nustatyti nepriklausomą efektą turintys rodikliai:

- leukocitozė, vienu vienetu ($1 \cdot 10^9/L$) padidėjus leukocitozei padidinanti aminorūgščių koncentraciją per $0,05$ mmol/L,
- netenkamų AR per PIT kiekis, sumažinus vienu vienetu netekimą ($0,1$ g/kg/dienai) padidinantis aminorūgščių koncentraciją per $0,46$ mmol/L
- bendras vandens kiekis, per 1 litrą padidinantis aminorūgščių koncentraciją per $0,02$ mmol/L.

18 lentelė. Sisteminės aminorūgščių koncentracijos dydį pirmąją parą lemiančių veiksnių regresinė analizė

Veiksniai	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
Vienaveiksmė analizė					Daugiaveiksmė analizė			
Demografiniai rodikliai								
Amžius	-0,016	-1,530	-0,036 – (-) 0,005	0,132				
Lytis (vyriška)	-0,303	-1,143	-0,833 – (-) 0,228	0,258				
Gretutinės ligos								
Lėtinė inkstų liga	(-) 0,657	0,306	(-) 1,2 – (-) 0,115	0,018	n.s.			
Arterinė hipertenzija	-0,431	-0,173	-1,083 – 0,220	0,190	n.i.			
Širdies nepakankamumas	-0,363	-0,180	-0,891 – 0,164	0,173	n.i.			
Cukrinis diabetas	-0,203	-0,088	-0,812 – 0,406	0,507	n.i.			
Lėtine obstrukcinė plaučių liga	1,002	0,129	-1,043-3,048	0,330	n.i.			
Imunosupresija	-,0912	-0,200	-2,099-0,275	0,130	n.i.			
Būklės sunkumo identifikatoriai								
SOFA skalė (1 taškas)	-0,087	0,315	(-) 0,157 – (-) 0,017	0,016	n.s.			
Klinikiniai duomenys								
Deguonies saturacija (%)	0,063	-0,177	-0,032-0,157	0,191	n.i.			
Temperatūra (laipsniais pagal Celsijų)	0,167	0,235	-0,017-0,351	0,074	n.i.			
Laboratoriniai duomenys								
Leukocitų koncentracija, ($1 \cdot 10^9/L$)	0,053	0,383	0,019-0,087	0,003	0,048	0,365	0,022-0,073	<0,001
Laktatas (mmol/L)	0,028	0,093	-0,053-0,110	0,492	n.i.			
C-reaktyvus baltymas (mg/L)	-0,001	-0,075	-0,003-0,002	0,574	n.i.			
Kreatininas (mcmol/L)	-0,001	-0,211	-0,002-0,000	0,119	n.i.			
Šlapalas (mmol/L)	-0,012	-0,164	-0,032-0,008	0,223	n.i.			
Bioelektrinio impedanso analizė								
Intraląstelinis vanduo (L)	0,059	0,341	0,014-0,103	0,011	n.i.			
Ekstraląstelinis vanduo (L)	0,084	0,384	0,028-0,140	0,004	n.i.			
Bendras kūno vanduo (L)	0,034	0,386	0,012-0,057	0,004	0,023	0,271	0,006-0,041	<0,001

Veiksniai	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
Vienaveiksmė analizė					Daugiaveiksmė analizė			
NR-KMI (kg/m ²)	0,084	0,313	0,014-0,155	0,02	n.i.			
Pakaitinės inkstų terapijos rodikliai								
Aminorūgščių netekimas PIT metu (g/kg/parai)	5,856	0,615	3,848-7,863	<0,001	4,655	0,965	2,716-6,593	<0,001
PIT doze pirmą parą (mL/kg/val)	-0,030	-0,260	-0,059-(-)0,001	0,046	n.i.			
PIT tipas*: CVVHD CVVH CVVHDF	0,027	0,017	-0,389-0,443	0,897	n.i.			
Klinikinė mityba								
Enteriniai baltymai (g/kg/dienai)	0,348	0,102	-0,630-1,325	0,478	n.i.			
Parenteriniai baltymai (g/kg/dienai)	1,641	0,510	-0,836-4,117	0,161	n.i.			
Bendrai baltymai (g/kg/dienai)	0,623	0,231	-0,129-1,374	0,102	n.i.			
Parenterinės kalrijos (kcal/kg/dienai)	0,056	0,250	-0,008-0,120	0,087	n.i.			
Visos kalorijos (kcal/kg/dienai)	0,022	0,156	-0,018-0,062	0,276	n.i.			

18 lentelė. Sutrumpinimai: NR-KMI – neriebalinės kūno masės indeksas, PIT – pakaitinė inkstų terapija, SOFA – „Sequential Organ Failure Assessment“ skalė, n.i. – neįtraukta, n.s. – nereikšminga statistiškai. * - atskaitos kategorija CVVH.

Į regresinę analizę trečiąją parą įtraukti tie patys veiksniai, kaip ir į pirmosios dienos regresinę analizę. Vienveiksmėje analizėje reikšmingi buvo šie veiksniai: gliukozės koncentracija, netenkamų aminorūgščių kiekis per PIT, klinikinės mitybos įverčiai (enterinių ir parenterinių baltymų kiekis, bendras baltymų kiekis, parenterinių kalorijų kiekis) (žr. 19 lentelę). Šie rodikliai buvo įtraukti į tolimesnę daugiaveiksmę analizę. Daugiaveiksmės analizės metu gautas regresinis modelis subalansuotas ir tikslus ($R=0,872$, $R^2=0,736$, $p<0,001$). Jo metu nustatyti nepriklausomą efektą turintys rodikliai:

- netenkamų AR per PIT kiekis, sumažinus vienu vienetu netekimą ($0,1\text{g/kg/parai}$) padidinant aminorūgščių koncentraciją per $0,48\text{mmol/L}$
- parenterinių baltymų kiekis, padidinus vienu vienetu ($0,1\text{ g/kg/parai}$) padidinant aminorūgščių koncentraciją per $0,55\text{ mmol/L}$

19 lentelė. Sisteminės aminorūgščių koncentracijos dydį trečiąją parą lemiančių veiksnių regresinė analizė

Veiksniai	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
Vienaveiksmė analizė					Daugiaveiksmė analizė			
Demografiniai rodikliai								
Amžius	-0,005	-0,047	-0,042-0,031	0,769	n.i.			
Lytis (vyriška)	0,061	0,020	-0,944-1,065	0,903	n.i.			
Gretutinės ligos								
Arterinė hipertenzija	-0,186	-0,053	-1,315-0,943	0,741	n.i.			
Širdies nepakankamumas	-0,004	-0,001	-1,009-1,001	0,993	n.i.			
Cukrinis diabetas	0,333	0,081	-0,995-1,660	0,615	n.i.			
Lėtine obstrukcinė plaučių liga*	n.i.							
Imunosupresija	-0,280	-0,039	-2,605-2,044	0,809	n.i.			
Lėtine inkstų liga	-0,096	-0,028	-1,197-1,005	0,861	n.i.			
Būklės sunkumo identifikatoriai								
SOFA skalės įvertis (1 balas)	0,001	0,002	-0,137-0,139	0,989	n.i.			
Klinikiniai rodikliai								
Degunies saturacija (%)	-0,110	-0,225	-0,280-0,059	0,194	n.i.			
Temperatūra (laipsniai pagal Celsijų)	0,007	0,006	-0,372-0,385	0,912	n.i.			
Laboratoriniai tyrimai								
Leukocitų koncentracija, ($1 \cdot 10^9/L$)	0,053	0,231	-0,019-0,126	0,146	n.i.			
Laktatas (mmol/L)	0,283	0,186	-0,208-0,773	0,250	n.i.			
C-reaktyvus baltymas (mg/L)	0,005	0,262	--0,001-0,010	0,098	n.i.			
Kreatininas (mcmol/L)	-0,008	-0,346	-0,015-0,001	0,052	n.i.			
Šlapalas (mmol/L)	-0,062	-0,176	-0,175-0,051	0,270	n.i.			
Glikozės koncentracija (mmol/L)	-0,487	0,393	-0,911 -0,062	0,026	n.s.			
Bioelektrinio impedanso analizė								
Intraląstelinis vanduo (L)	0,001	0,005	-0,095-0,098	0,976	n.i.			
Esktraląstelinis vanduo (L)	-0,008	-0,021	-0,126-0,111	0,899	n.i.			

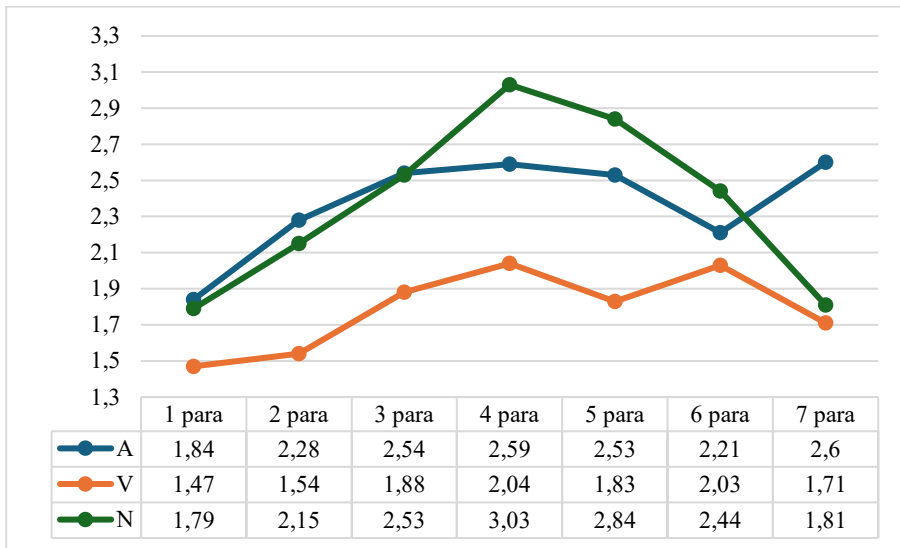
Veiksniai	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
Bendras kūno vanduo (L)	-0,001	-0,007	0,055-0,053	0,967	n.i.			
NR-KMI (kg/m2)	0,042	0,098	-0,100-0,184	0,553	n.i.			
Pakaitinės inkstų terapijos rodikliai								
Aminorūgščių netekimas PIT metu (g/kg/parai)	6,180	0,709	3,889-8,471	<0,001	4,801	0,549	2,749-6,853	<0,001
PIT dozė trėčią parą (mL/kg/val)	0,053	0,288	-0,014-0,120	0,115	n.i.			
PIT tipas**: CVVHD CVVH CVVHDF	0,612	0,235	-0,207-1,432	0,139	n.i.			
Klinikinė mityba								
Enteriniai baltymai (g/kg/parai)	2,098	0,427	0,473-3,723	0,013	n.s.			
Parenteriniai baltymai (g/kg/parai)	4,914	0,590	2,451-7,377	<0,001	5,456	0,563	0,182-7,730	<0,001
Bendras baltymų kiekis (g/kg/parai)	1,791	0,532	0,746-2,835	0,001	n.s.			
Parenterinės kalorijos (kilokalorijos/kg/parai)	0,162	0,478	0,053-0,271	0,005	n.s.			
Bendrai kalorijos (kcal/kg/dienai)	0,016	0,076	-0,060-0,092	0,678	n.i.			

19 lentelė. Sutrumpinimai: n.i. – neįtraukta, n.s. – nereikšminga statistiškai. * - neįtraukta į analizę, nes visi įverčiai pateko į vieną grupę, ** - atskaitos kategorija CVVH.

4.5.5.3. Aprašomoji 4-7 paros duomenų statistika

Ketvirtąją – septintąją paromis pacientų aminorūgščių homeostazė atitiko tikėtinus pokyčius, stebimus pirmąją savaitę.

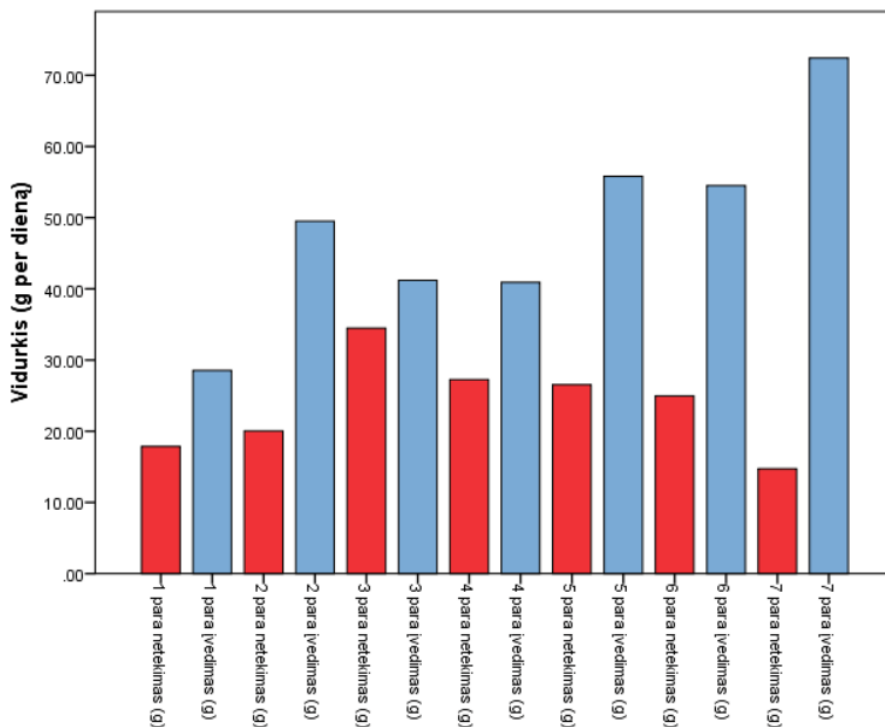
Vertinant sisteminę aminorūgščių koncentraciją stebimas jos didėjimas visą savaitę. Tačiau dėl mažo tiriamųjų skaičiaus paskutinėmis dienomis įvyksta didesnis išsibarstymas ir atsiranda tendencijos netolygumas (17 pav.).



17 paveikslas. Aminorūgščių koncentracijų kitimai per pirmąją savaitę intensyvios terapijos skyriuje

Paveiksle parodyta aminorūgščių dinamika pacientų mėginiuose, pateikiamos vidutinės aminorūgščių koncentracijos (mmol/L). X ašyje nurodyta mėginių paėmimo diena, y ašyje nurodyta koncentracija. A – sisteminė koncentracija, V – grįžtančio kraujo koncentracija, N – nuotekose esančių aminorūgščių koncentracija.

Vertinant netenkamų aminorūgščių netekimą, pirmąją savaitę stebimas ne tik jo mažėjimas, bet ir didelis duomenų išsibarstymas nuo 4 paros. Taip pat papildomai įvertinta ir trečiosios paros regresinės analizės metu gauta įvedamų baltymų reikšmė, stebima, kad per savaitę vis daugiau įvedama baltymų (žr. 18 pav.).



18 paveikslas. Netenkamų aminorūgščių pakaitinės inkstų terapijos metu ir klinikinės mitybos kitimai pirmąją savaitę intensyvios terapijos skyriuje

18 pav. pateiktame stulpeliniam grafike vaizduojama netenkamų aminorūgščių ir įvedamų baltymų kiekiai per parą (Y), pateikiami kiekvieną gydymo dieną (X).

4.5.6. Klinikinių išeičių vertinimas

4.5.6.1. 30 dienų mirtingumo vertinimas

Pacientų 30 dienų mirtingumas – 50% (n=30). Toks mirtingumas tikėtinas, lyginant su APACHE II prognozuojamu mirštamumo rodikliu (46%, standartizuotas dydis 1,09), SOFA skalės prognozuojamu mirštamumo rodikliu (50%, standartizuotas rodiklis 1,0) ir SAPS II skalės prognozuojamu mirštamumo rodikliu (50%, standartizuotas rodiklis 1,0). APACHE II vertinta pagal pirmosios paros ITS rodiklius, SAPS II ir SOFA pagal pirmosios tyrimo dienos rodiklius.

4.5.6.2. Veiksnių, lemiančių 30 dienų mirtingumą, nustatymas

Metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės įtaka

Siekiant įvertinti, ar skiriasi išgyvenusių ir mirusių pacientų metabolizmą ir aminorūgščių homeostazę patvirtinantys rodikliai, pasirinkti pirmosios paros duomenys. Iš jų panaudoti netiesioginės kalorimetrijos duomenys (RES, respiracinis koeficientas), bioelektrinio impedanso duomenys (NR-KMI, viduląstelinio, intraląstelinio ir bendro vandens kiekiai, fazės kampas), netenkamų aminorūgščių kiekis ir sisteminė AR koncentracija, gliukozės koncentracija (žr. 20 lentelė). Nustatyta, kad išgyvenusių pacientų didesnis RES vidurkis ($19,79 \pm 5,55$ vs. $10,04 \pm 3,97$, $p=0,013$), didesnis aminorūgščių sisteminės koncentracijos vidurkis ($2,40 \pm 1,06$ vs. $1,87 \pm 0,90$, $p=0,040$) ir mažesnis gliukozės koncentracijos vidurkis ($7,89 \pm 1,90$ vs. $10,04 \pm 3,97$, $p=0,010$). Šie veiksniai įtraukti į regresinę analizę.

20 lentelė. **Bendros, mirusių ir išgyvenusių grupių palyginimas: metaboliniai veiksniai**

	Bendra grupė (n=60)	Išgyvenę (n=30, 50%)	Mirę (n=30, 50%)	P reikšmė
	Vidurkis ±SN, Mediana [IKR], skaičius (%)			
Netiesioginė kalorimetrija				
Energijos suvartojimas (kilokalorijos /parai)	1560 ±517	1689,3 ±478,4	1466,9 ±538,3	0,099
Energijos suvartojimas/ kilogramai	18,13 ±5,32	19,79 ±5,55	10,04 ±3,97	0,013
Respiracinis koeficientas	0,76 ±0,15	0,76 ±0,16	0,76 ±0,14	0,920
Bioelektrinio impedanso analizė				
NR-KMI (kg/m2)	22,67 ±3,74	23,38 ±4,25	21,95 ±3,08	0,158
Ekstraląstelinis vanduo (L)	21,34 ±4,62	22,14 ±5,42	20,58 ±3,58	0,214
Instraląstelinis vanduo (L)	29,61 ±5,89	30,36 ±6,13	28,86 ±5,64	0,345
Bendras vanduo (L)	50,26 ±11,33	51,10 ±13,38	49,40 ±9,00	0,580
Fazės kampas (laipsniai)	3,83 ±1,11	3,91 ±0,86	3,77 ±1,32	0,633

	Bendra grupė (n=60)	Išgyvenę (n=30, 50%)	Mirę (n=30, 50%)	P reikšmė
	Vidurkis $\pm$SN, Mediana [IKR], skaičius (%)			
Aminorūgštys				
Sisteminė koncentracija (mmol/L)	2,14 $\pm$ 1,01	2,40 $\pm$ 1,06	1,87 $\pm$ 0,90	0,040
Netenkamos PIT metu (g/parai)	14,50 $\pm$ 9,63	16,65 $\pm$ 10,78	12,20 $\pm$ 1,47	0,078
Gliukozė				
Vidutinė paros gliukozė (mmol/L)	8,94 $\pm$ 3,26	7,89 $\pm$ 1,90	10,04 $\pm$ 3,97	0,010

20 lentelė. Sutrumpinimai: NR-KMI – neriebalinės kūno masės indeksas, PIT – pakaitinė inkstų terapija, SN – standartinis nuokrypis, IKR – interkvartilis plotis, n – skaičius.

Bendrujų veiksnių įtaka

Tyrimo metu buvo siekiama įvertinti ne tik metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės įverčių įtaką 30 dienų mirtingumui, bet taip pat buvo įvertinti ir standartiniai mirtingumo rizikos veiksniai: gretutinės ligos, klinikiniai, laboratoriniai tyrimai, būklės sunkumo identifikatoriai ir kiti veiksniai. Visi duomenys surinkti pirmąją tyrimo dieną. Vidutinių reikšmių pasiskirstymas pateikiamas 21 lentelėje. Reikšmingai skyrėsi šie rodikliai: išgyvenusių pacientų - didesnė deguonies saturacija (97,30 $\pm$ 1,7 vs. 95,8 $\pm$ 3,5, p=0,046), aukštesnis apH (7,35 $\pm$ 0,11 vs. 7,28 $\pm$ 0,11, p=0,019); didesnis mirtingumas tarp nechirurginio profilio ligonių (9/32 (30,0%) vs. 23/28 (76,7%) p=0,001). Šie rodikliai buvo įtraukti į regresinę analizę.

21 lentelė. Bendros, mirusių ir išgyvenusių grupių palyginimas: bendrieji veiksniai

	Bendra grupė (n=60)	Išgyvenę (n=30, 50%)	Mirę (n=30, 50%)	P reikšmė
	Vidurkis ±SN, Mediana [IKR], skaičius (%)			
Demografiniai rodikliai				
Amžius	66,00±12,91	65,0 ±14,28	67,0 ±11,54	0,553
Lytis:				0,297
Vyriška	26 (43,3)	19 (55,6)	15 (44,1)	
Moteriška	34 (56,7)	11 (42,3)	15 (50,0)	
Gretutinės ligos				
Arterinė hipertenzija	47 (78,3)	23 (76,7)	24 (80,0)	0,754
Širdies nepakankamumas	33 (55,0)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,795
Diabetas	15 (25,0)	6 (20,0)	9 (30,0)	0,371
Lėtinė inkstų liga	19 (31,7)	12 (40,0)	7 (23,3)	0,165
Lėtine obstrukcinė plaučių liga	1 (1,7)	0 (0)	1 (3,3)	0,313
Imunosupresija	3 (5,0)	0 (0)	3 (10,0)	0,237
Klinikiniai rodikliai				
Vidurinis arterinis spaudimas (mmHG)	75,1 ±12,0	74,80 ±11,9	75,4 ±12,2	0,842
Degūonies saturacija (%)	96,5 ±2,9	97,30 ±1,7	95,8 ±3,5	0,046
Temperatūra (laipsniai)	36,2 ±1,4	36,2 ±1,3	35,8 ±1,5	0,291
Pulsas (k/min)	85,5 ±19,9	88,3 ±20,3	82,6 ±19,3	0,273
Laboratoriniai rodikliai				
Arterinis pH (vienetai)	7,32 ±0,12	7,35 ±0,11	7,28 ±0,11	0,019
Hemoglobinas (g/l)	105,8 ±20,7	104,4 ±19,5	107,4 ±22,2	0,597

	Bendra grupė (n=60)	Išgyvenę (n=30, 50%)	Mirę (n=30, 50%)	P reikšmė
	Vidurkis ±SN, Mediana [IKR], skaičius (%)			
Laktatas (mmol/l)	2,1 [1,5-2,88]	1,94 [1,3-2,5]	2,1 [1,52-3,50]	0,316
Natris (mmol/L)	137,5 ±5,2	138,4 ±4,7	136,7 ±6,00	0,217
Kalis (mmol/l)	4,36 ±0,74	4,27 ±0,68	4,45 ±0,80	0,375
C-uždegiminis baltymas (mg/l)	154,1 [108,5-248,4]	154,5 [114,2-259,5]	152,3 [89,9 – 249,2]	0,469
Prokalcitoninas (mkg/ml)	4,63 [1,95-16,71]	4,7 [2,64-13,45]	4,21 [0,63-23,38]	0,786
Leukocitų koncentracija (1*10 ⁹ /l)	13,17 [9,3-17,21]	13,33 [9,9-17,60]	12,39 [8,76-17,48]	0,544
Kreatininas (mkmol/l)	207 [162,5-311,5]	222 [156,5-307,8]	204 [171-395]	0,848
Šlapalas (mmol/l)	17,55 [11,5-26,70]	13,95 [10,5-26,70]	20,7 [12,7-27,3]	0,122
Bilirubinas (mkmol/l)	28,8 [16,9-68,9]	29,6 [17,1-57,40]	28,5 [13,1-81,3]	0,901
Klinikinė mityba				
Energija (kilokalorijos/kg/parai)	8,86 [4,53-16,14]	11,04 [5,97-17,22]	8,51 [3,34-14,52]	0,531
Baltymai (g/kg/parai)	0,26 [0,00-0,58]	0,27 [0,10-0,83]	0,27 [0,0-0,43]	0,292
Propofolio kalorijos (kilokalorijos/kg/parai)	3,57 [2,15-4,71]	3,43 [1,83-4,69]	3,67 [2,71-4,66]	0,404
Gliukozės kiekis Baltymai (g/kg/parai)	3,24 [0,0-7,21]	4,32 [0,72-7,83]	3,14 [0,00-5,75]	0,239
Egzogeninis insulinas (vienetai/parai)	0,00 [0,00-11,50]	0,0 [0,0-0,5]	0,0 [0,0-18,0]	0,058
Būklės sunkumo identifikatoriai				
APACHE II	22,98±7,87	21,56 ±7,47	24,44 ±8,13	0,162
SOFA	12,25±3,61	11,47 ±3,67	13,10 ±3,42	0,089
SAPS II	51,59±15,51	47,83 ±14,03	56,10 ±16,40	0,083
Vazopresorių terapija (%)	58 (96,7)	28 (93,3)	30 (100)	0,150
Vidutinė noradrenalino dozė (µg/kg/min)	0,23 [0,1-0,39]	0,19 [0,1-0,32]	0,3 [0,1 0,46]	0,272

	Bendra grupė (n=60)	Išgyvenę (n=30, 50%)	Mirę (n=30, 50%)	P reikšmė
	Vidurkis ±SN, Mediana [IKR], skaičius (%)			
Pirminės patologijos grupė				
Nechirurginio profilio:	32 (53,3)	9 (30,0)	23 (76,7)	0,001
Kardiologija	5 (15,6)			
Pulmonologija	11 (34,4)			
Gastroenterologija	8 (25,0)			
Neurologija	3 (5,0)			
Nefrologija	1 (3,3)			
Hematologija	2 (3,3)			
Trauma	2 (3,3)			
Chirurginio profilio:	28 (46,7)	7 (23,3)	21 (70,0)	0,001
Trauma	4 (6,7)			
Abdominalinė chirurgija	7 (11,7)			
Širdies chirurgijoa	14 (23,3)			
Angiochirurgija	3 (5,0)			
PIT ir dirbtinės plaučių ventiliacijos parametrai				
Pradinė dozė (mL/kg/val)	29,92±8,82	28,28 ±6,33	31,6 ±10,61	0,150
PIT pradžia nuo patekimo į ITS (dienos)	2,0 [1,0-5,75]	2,5 [2,0-5,0]	2,0 [1,0-6,0]	0,188
Aminorūgščių netekimas (g/parai)	14,50 ±9,63	16,65 ±10,77	12,19 ±7,79	0,075
PIT tipas:				
CVVHD	33 (55,0)	19 (63,6)	14 (46,7)	0,194
CVVH	7 (11,7)	4 (13,3)	4 (13,3)	0,565
CVVHDF	20 (33,3)	7 (50,0)	14 (46,7)	0,058

	Bendra grupė (n=60)	Išgyvenę (n=30, 50%)	Mirę (n=30, 50%)	P reikšmė
	Vidurkis ±SN, Mediana [IKR], skaičius (%)			
PEEP reikšmė (cm H2O)	9,33 ±3,45	9,27 ±3,63	9,4 ±3,60	0,883
FiO2 reikšmė (%)	55,2 ±17,56	52,57 ±18,01	57,8 ±17,00	0,249
PaO2/FiO2 santykis	195,6 [134,9-265,8]	212,5 [142,50-293,21]	189 [113-251]	0,158
Ligos eiga ir klinikinės išeitys				
Dienos iki ITS	6 [2-11]	6,5 [3,5-13,75]	5 [1,7-9]	0,170
Hospitalizacijos trukmė (dienos)	25 [10-48]	48 [26,5-82,0]	11 [6,5-25,3]	<0,001
ITS trukmė (dienos)	13,5 [7-23]	17,0 [12,0-36,0]	7 [3-16,5]	<0,001

21 lentelė. Sutrumpinimai: NR-KMI – neriebalinės kūno masės indeksas, PIT – pakaitinė inkstų terapija, SN – standartinis nuokrypis, IKR – interkvartilis plotis, n – skaičius, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS – Simplified Acute Physiology Score, CVVHD – nuolatinė venoveninė hemodializė, CVVH – nuolatinė venoveninė hemofiltracija, CVVHDF – nuolatinė venoveninė hemodiafiltracija, ITS – intensyvios terapijos skyrius, PEEP – positive end expiratory pressure, PaO2 – parcialinis deguonies slėgis, FiO2 – deguonies frakcija.

Galutinė regresinė visų veiksnių analizė

Atlikta atrinktų veiksnių vienveiksmė analizė. Joje reikšmingi kintamieji sukelti į daugiaveiksmę pakopinę regresinę analizę. Vienveiksmės analizės metu pašalinta deguonies saturacija dėl statistinio nereikšmingumo, kiti veiksniai reikšmingai didino mirtingumo riziką (žr. 22 lentelę). Daugiaveiksmės analizės metu nustatyti šie nepriklausomi mirtingumo rizikos veiksniai: terapinis ligo profilis (OR=10,462, CI95%: 2,591-42,246, p=0,001), didesnis energijos suvartojimas (OR=0,852, CI95%: 0,741-0,979, p=0,024) ir didesnė gliukozės koncentracija (OR=1,360, CI95%: 1,013-1,824, p=0,041).

22 lentelė. Galutinis mirtingumo rizikos veiksnių regresinės analizės etapas

Vienaveiksmė analizė				
	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
Bendrieji veiksniai				
Nechirurginis profilis	2,037	7,667	2,424-24,245	0,001
Arterinis pH (vienetai)	-5,660	0,003	0300-0,487	0,025
Deguonies saturacija (%)	-0,234	0,792	0,623-1,007	0,057
Metaboliniai veiksniai				
Energijos suvartojimas (kcal/dienai/kg)	-0,138	0,871	0,776-0,979	0,020
Gliukozės koncentracija (mmol/L)	0,254	1,290	1,044-1,594	0,019
Sisteminė aminorūgščių koncentracija (mmol/L)	-0,569	0,566	0,324-0,989	0,046
Daugiaveiksmė analizė				
	B	Exp(B)	95% CI	P reikšmė
Bendrieji veiksniai				
Nechirurginis profilis	2,348	10,462	2,591-42,246	0,001
Arterinis pH (vienetai)	n,s,			0,415
Metabolizmo indikatoriai				
Energijos suvartojimas (kilokalorijos/dienai/kg)	-0,160	0,852	0,741-0,979	0,024
Gliukozės koncentracija (mmol/L)	0,307	1,360	1,013-1,824	0,041
Sisteminė aminorūgščių koncentracija (mmol/L)	n,s,			0,119

22 lentelė. Sutrumpinimai: Sutrumpinimai: n.i. – neįtraukta, n.s. – nereikšminga statistiškai.

4.5.6.3. Funkcinių klinikinių išeičių aprašymas

Vertinant funkcinę klinikinę išeitį pasitelkta FISS-ICU skalė, aprašanti pacientų funkcinį pajėgumą pabaigus gydymo etapą ITS, MRC skalė vertinanti raumenų jėgą, 6 minučių ėjimo testas ir rankų jėgos vertinimas dinamometru. Skalė įvertinta per 30 dienų nuo išrašymo iš ITS dienos. Išgyvenusių pacientų skaičius – 30, ištyrimą pavyko atlikti 20 pacientų. Esant per mažai tiriamųjų imčiai taikyta tik aprašomoji statistika. Rezultatai pateikiami lentelėje 23.

Lentelė 23. **Funkcinės pacientų klinikinės išeitys**

	Mediana [IKP]	Įverčių diapozonas
Trapumo įvertis (balai)	7 [5-7]	1-9 balai
Raumenų jėga (balai)	48 [37,25-56,75]	0-60 balų
6 minučių ėjimo testas: nepradėtas <150 m 150-425 m >425 m	1 (5%) 16 (80%) 2 (10%) 1 (5%)	
FISS skalės įvertis (balai)	28,5 [10,50-31,75]	0-35 balai
Rankų jėga (kg)	6,75 [3,50-14,63]	

Lentelė 23. Lentelėje pateikiami vidutiniai įverčiai ir referentiniai dydžiai.

5. ELEKTROCHEMINĖS BIOSENSORIŲ TECHNOLOGIJOS AMINORŪGŠČIŲ DETEKCIJAI KŪRIMAS

Siekiant įvykdyti penktąjį mokslinio darbo uždavinį, buvo dalyvauta kuriant elektrocheminę biosensorių diagnostikos platformą. Technologinei projekto daliai vadovavo VU GMC biochemikai (vadovas D. Ratautas, darbo grupė projekte „Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam aminorūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija“ (Nr. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005)“). Jų iškeltas tikslas - sukurti elektrocheminį biosensorių, gebantį greitai, pigiai ir tiksliai nusakyti aminorūgščių koncentracijas iš įvairių biologinių terpių. Klinikinės projekto dalies tikslas - tokį biosensorių pritaikyti pakaitinės inkstų terapijos valydmė: sekti netenkamų aminorūgščių kiekius, kombinuoti gautus rezultatus su netenkamo šlapalo kiekiu ir individualizuoti pakaitinės inkstų terapijos taikymą.

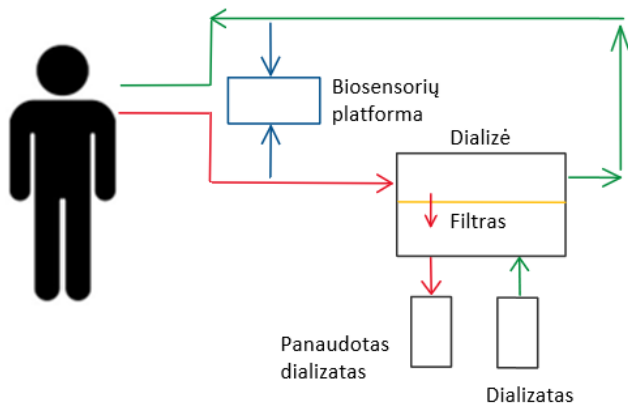
5.1. Elektrocheminės biosensorių platformos kūrimas ir vystymas laboratorinėmis sąlygomis

Biocheminiai tyrimai ir eksperimentai buvo atlikti VU GMC. Šiame biosensoriaus kūrimo etape buvo dalyvaujama suteikiant biologinę medžiagą, pacientų, kuriems taikoma PIT, kraujo serumo mėginius. Galutinis šio etapo produktas – fermentiniai elektrodai, kurie yra pagaminti naudojant L-aminorūgščių oksidazę bei L-glutamato oksidazę, naujo tipo elektroaktyvūs paviršiai ir optimizuoti matavimo algoritmai. Efektyviausias biojutiklis buvo pritaikytas aminorūgščių matavimo platformos sistemoje, pasiekti itin geri rezultatai, didelis stabilumas ir didelis jautrumas nustatant bendras L-aminorūgštis (detekcijos ribos atitinkamai siekia 0,0005 mM ir 0,0002 mM) (71).

5.2. Aminorūgščių biosensorių platformos kūrimas ir vystymas klinikinėmis sąlygomis

Siekiant sukurti veikiančią diagnostikos platformą, VU GMC sukurtas biosensorius buvo integruotas į mėginių apdorojimo kontūrą, paruoštą kraujo mėginių įvedimui realiomis klinikinėmis sąlygomis. Taip pat į šią platformą papildomai integruotas jau anksčiau sukurtas tuo pačiu principu pagamintas šlapalo biosensorius. Gauta platforma buvo toliau vystoma laboratorinėmis ir klinikinėmis sąlygomis.

Siekiant platformą pritaikyti klinicinei diagnostikai, buvo numatyta jos mėginių paėmimo iš pakaitinės inkstų terapijos schema, kuri pateikiama 19 paveiksle. Mėginiai pagal schemą paimami iš ateinančios linijos (sisteminė aminorūgščių/šlapalo koncentracija) ir iš nuotekų (koncentracija, skirta sekti netenkanam aminorūgščių/šlapalo kiekiui).



19 paveikslas. Biosensorių platformos koncepcija

Pirmoje paveikslėlio dalyje demonstruojama biosensorių platformos koncepcija: jos prieigos taškai turėtų būti pakaitinės inkstų terapijos kontūro paėmimo linijoje ir grąžinimo linijoje, tai leistų nuolatinį paciento būklės stebėjimą. Paveikslėlio antroje dalyje demonstruojamas pagamintas platformos prototipas, paruoštas tolimesniam vystymui klinikinėmis sąlygomis.

Tokia biosensorių platforma panaudota vienam iš pacientų, įtrauktų į anksčiau aprašytą biomedicininį tyrimą. Tiriamojo paciento klinikiniai duomenys iš esmės nesiskyrė nuo visos tyrimo imties klinikinių duomenų. Pagrindiniai skirtumai - tiriamasis pacientas buvo jaunesnis (39 m.) nei bendra

populiacija ($66,00 \pm 12,91$ m.), ir sunkesnės būklės (APACHE II 26,2 vs. $22,98 \pm 7,87$). Pritaikyta dializės dozė – 24,6 ml/kg/val, PIT tipas – CVVHD.

Naudojnt platformą sėkmingai registruoti matavimai: aminorūgščių filtracijos frakcija 23,33% (vs. $21,81 \pm 16,87\%$ bendroje populiacijoje), sisteminė aminorūgščių koncentracija 1,5 mmol/l (vs. $2,14 \pm 1,84$ mmol/l bendroje populiacijoje), netekimas per parą – 10,78 g/parai (vs. $14,73 \pm 9,83$ g/parai bendroje grupėje). Vertinant šlapalo kitimus: filtracijos frakcija 5,24%, tačiau vertinant jo koncentraciją dieną, kai buvo taikoma biosensorių platforma, ir dieną po – matomas 37,9% sumažėjimas. Tikėtina, kad esant mažoms šlapalo vertėms ir mažam jo absoliučiam pokyčiui per trumpą pakaitinės inkstų terapijos intervalą stebima matavimo paklaida.

Tyrimo metu susidurta su daug klausimų, kaip prijungti automatinį analizatorių prie PIT kontūro, užtikrinti kraujo judėjimą, antikoaguliaciją, saugias dozes ir antiseptiką. Šie klausimai toliau sprendžiami biosensorių platformos kūrimo ir testavimo procese.

6. REZULTATŲ APTARIMAS

Mokslo tiriamojo darbo metu suformuota kritinių būklių ligonių, kuriems taikoma PIT kohorta. Ištirtas šių tiriamųjų metabolizmas, nustatant jo intensyvumą, kūno kompoziciją, aminorūgščių homeostazės rodikliai, klinikinės išeitys. Toliau detalai aptariami šie rezultatai palyginant juos su dabartinės mokslinės literatūros duomenimis.

Kritinės būklės ligonių, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija, imties suformavimas

Tyrimo metu ištirta 60 tiriamųjų, gydomų ITS. Pacientų įtraukimo kriterijai buvo orientuoti į didžiausios mirtingumo rizikos pacientus, patiriančius ne tik ūminį inkstų pažeidimą, bet ir pakaitinę inkstų terapiją. Taip pat įtraukimo kriterijai buvo papildyti sisteminio uždegiminio atsako apibrėžimu, dirbtinės plaučių ventiliacijos taikymu. Dėl to pavyko suformuoti kohortą, kurios standartizuotas mirštamumas atitiko prognozuojamą ir siekė 50%. Tyrimo imtyje stebimas 50% mirtingumo rodiklis leido toliau taikyti suplanuotus statistinius testus ir vertinti mirtingumo rizikos veiksnius. Verta pastebėti, kad didžiausias pacientų mirtingumas buvo per pirmąsias septynias paras, pasiekęs beveik 58 procentus. Likusi dalis mirusių pacientų - 8 procentai – mirė per 30 dienų nuo įtraukimo į tyrimą. Tai leidžia svarstyti, kad net jei pacientai išgyveno, per pirmąją savaitę jie patyrė didžiausius patofiziologinius pakitimus.

Vertinant, ar sėkmingai buvo surinkta tiriamųjų kohorta tam, kad būtų galima įvertinti aminorūgščių homeostazę, reikia atsižvelgti į tyrimo metu gautą aminorūgščių koncentracijų variabilumą. Planuota, kad jis turėtų būti nuo 1,67 iki 1,93, duomenis paimant iš Deutz et al. tyrimo ir vertinant pagal 1 ir 3 kvartilio skiriamąsias reikšmes (43). Tyrimo metu gautos reikšmės nuo 1,38 iki 2,98, taigi nustatytas gerokai didesnis aminorūgščių koncentracijų variabilumas. Tikėtina, kad tai galėjo nulemti tirta populiacija ir tiriamųjų būklės sunkumas, kuris buvo didesnis nei tyrimo, kuriuo remtasi nustatant imties dydį. Patikrinus aminorūgščių koncentracijos rodiklio pasiskirstymo normalumą, išaiškinta, kad jis gali būti vertinamas ir kaip parametrinis, ir kaip neparametrinis dydis. Dėl to didesnis rodiklio variabilumas nesutrukdė toliau taikyti parametrinius testus ir buvo galima atlikti iš anksto suplanuotas analizes.

Detaliai aprašant surinktą pacientų imtį didesnių skirtumų nuo studijuotoje literatūroje naudojamų duomenų rinkinių nestebėta. Nustatytas panašus tiriamųjų amžius (66 metai), tipinės gretutinės ligos (širdies nepakankamumas, priminė arterinę hipertenziją) (51). Nustatytas kiek

didesnis lėtinės inkstų ligos dažnis, kas gali būti tikėtina, nes tokie pacientai dažniau patiria pakaitinę inkstų terapiją gydymo ITS metu (72). Pažymėtina, kad beveik 100% pacientų buvo hemodinamiškai nestabilūs ir šoke, turėjo padidintą laktato koncentraciją, aukštus uždegiminio atsako rodiklius. Pacientai tolygiai pasiskirstė tarp terapinio profilio pacientų (sergančių pirmine vidaus organų ligų patologija) ir chirurginio profilio pacientų (sergančių primine chirurginio tipo patologija). Tai atitinka mišraus ITS populiaciją.

Kritinės būklės ligonių, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija, metabolizmo įvertinimas

Pacientams metabolizmas buvo sėkmingai įvertintas keletu ištyrimo metodų. Pirmasis jų – netiesioginė kalorimetrija. Šio metodo taikymo metu deguonies apyvarta lyginama su anglies dvideginio apyvarta ir indeksuojamas skirtumas verčiamas kilokalorijomis per dieną. Netiesioginės kalorimetrijos metodas kritikuojamas dėl taikymo pacientų tyrimams ir kai kur aprašoma, kad jis yra kontraindikuotinas dėl kontakto su oru PIT kontūre esančioje oro gaudyklėje. Rašoma, kad tai gali iškreipti dujų kiekius kraujotakoje dėl nefiziologinio taško dujų difuzijai ekstrakorporiniame kontūre. Tačiau tyrimo MECCIAS metu įrodyta, kad šio efekto dydis labai mažas ir lemia tik 1-2% dujų koncentracijos pokytį (73). Atmetus šią limitaciją netiesioginės kalorimetrijos nepavyko įvertinti tik vienam pacientui dėl aukšto FiO₂. Išmatuotas ir indeksuotas pirmos paros sunaudojamų kalorijų kiekis – 18,13 kilokalorijų per dieną. Šis dydis gali būti palyginamas su dviem mokslinėje literatūroje aprašomais dydžiais: numanomu energijos suvartojimu per parą ir santykio tarp suvartojamos energijos ir bazinio metabolinio suvartojimo.

Lyginant išmatuotą RES su numatomu suvartojimu per parą reikėtų šį skaičių lyginti su ESPEN rekomenduojama 25-30 kilokalorijų/kg/parai rekomendacija, kuri rodo, kiek reikėtų energijos duoti pacientams ketvirtą klinikinės mitybos parą, kad būtų užtikrintas energijos balansas (30). Šie pacientai vidutiniškai buvo gydomi 2 parą ITS, daugumai jų buvo pradedama klinikinė mityba ir skiriama 11 kilokalorijų/kg/parai. Tokiu atveju tai sudarytų 44% apatinės ESPEN rekomendacijos ribos arba 61% procentą tikslios netiesioginės kalorimetrijos metu pamatuotos RES vertės. Rekomendacijoje nurodytą vertę reikia pasiekti 4 parą, tikslesnės rekomendacijos nėra. Taigi sunku vertinti, ar 20% skirtumas būtų ir pirmąją, ir ketvirtąją parą, tačiau gali būti, kad naudojant netiesioginę kalorimetriją klinikinės mitybos tikslas pažemėtų, lyginant su ESPEN rekomendacija. Šioje vietoje taip pat reikėtų aptarti ir baltymų suvartojimą ir įvedimą. ESPEN

rekomendacija dėl baltymų įvedimo ketvirtą parą yra 1,3 g/kg/parai, tiriamieji pirmąją parą baltymų gavo 0,38 g/kg/parai, kas sudaro beveik 30% rekomendacijos. Netiesioginės kalorimetrijos metu sunaudojamų baltymų kiekis nematuojamas, bet pateikiamas respiracinis koeficientas, kurio įvertis imtyje – 0,78. Toks žemas respiracinis koeficientas gali indikuoti didesnę baltymų ir riebalų metabolizmą. Žinant, kad riebalų metabolizmas kritinės būklės metu pradžioje ypatingai menkas, tikėtina, kad metabolizuojami baltymai (37).

Taip pat išmatuotą RES galima lyginti su apskaičiuotu pagal Harris-Benedict lygtį. Kalorimetrijos metu išmatuotos energijos sąnaudos per parą – 1560 kilokalorijų, paskaičiuotos pagal lygtį – 1629 kilokalorijos. Taigi santykis tarp pamatuotų ir suskaičiuotų kalorijų lygus 0,97, rodantis saikų hipokatabolizmą. Bet atsižvelgiant į tai, kad pacientai yra vidutiniškai antrą parą ITS skyriuje (pirmą parą įtraukti į tyrimą pradėjus pakaitinę inkstų terapiją), tikėtina, kad dalis pacientų dar yra Ebb metabolizmo fazėje, t.y. turi centralizuotą kraujotaką, redukuotus metabolinius poreikius ir vykdančys stresinę atsaką (31,35). Verta pastebėti, kad stebėta vidutinio stiprumo koreliacija tarp pagal lygtį suskaičiuoto ir netiesioginės kalorimetrijos metu pamatuoto kilokalorijų kiekio. Tai rodo, kad negalime naudoti vien lygčių, netiesioginės kalorimetrijos metu gaunami skirtingi matavimai, vedantys į skirtingus klinikinius sprendimus. Toks dėsningumas yra aprašytas ir ESPEN gairėse, kuriose rekomenduojama netiesioginę kalorimetriją naudoti taikant klinikinę mitybą ir negalint pasiekti 100% pagal lygtis paskaičiuoto klinikinės mitybos kiekio per pirmas 4 klinikinės mitybos dienas.

Vertinant tiriamųjų pacientų metabolizmą buvo panaudotas ir bioelektrinio impedanso analizės ištyrimo metodas. Jį pavyko sėkmingai pritaikyti 59 pacientams iš 60. Bioelektrinio impedanso metodo pritaikymas ITS nėra plačiai naudojamas dėl keletų trūkumų, kurių kol kas nepavyksta išspręsti (74). Pirmas trūkumas kyla iš paties bioelektrinio impedanso analizės metodo, jo metu nuskaitoma varža pati nieko nereiškia, reikia jos dydį konvertuoti į litrus ir kilogramus audinių. Tam panaudojamos referentinės sveikos populiacijos lygtys, kurios puikiai veikia sveikai populiacijai ir turėtų būti atsargiai vertinamos sergančiųjų populiacijose. Tai, kas laikoma tinkama kūno kompozicija, gali niekada nebūti tinkama sergant įvairiomis ligomis. Atliekami tyrimai, kurių metu nustatomos normos pacientams, sergantiems vėžiu, lėtine obstrukcine plaučių liga, kardiokacheksija, lėtine inkstų liga (75). Visi šie tyrimai pabrėžia referentinių lygčių svarbą skirtingoms pacientų populiacijoms. Deja, tokių referentinių lygčių kritinių būklių pacientams nenustatyta. Šiame tyrime naudojamos sveikų žmonių referentinės lygtys leidžia apskaičiuoti NR-KMI indeksą. Naudojami tik pirmos paros duomenys,

tai yra vidutiniškai 6 paciento hospitalizacijos para, tikimasi, kad per 6 paras kūno kompozicija dar nebus taip stipriai pasikeitusi, kad referentinės lygtys būtų iš esmės netinkamos. Taigi, turint omenyje šį trūkumą, galima atsargiai vertinti NR-KMI kiekybinę vertę, ją naudoti tolimesnėse analizėse, tačiau žinoti, kad tikroji vertė gali būti kitokia. Taip pat naudojamas ir bioelektrinio impedanso analizės metu gautas fazės kampo įvertis, kurio analizei referentinės lygtys nereikalingos, tačiau nėra žinomos tikslios šio rodiklio normos, jis ypatingai priklauso nuo hidracijos statuso ir lėtinių ligų buvimo. Gautos fazės kampo reikšmės ypatingai žemos, ir gautos edemos indekso reikšmės ypatingai aukštos. Tikėtina, kad toks pokytis užregistruojamas dėl didesnio vandens kiekio organizme arba lėtinių ligų buvimo, per laiką pažeidusio ląstelių membranas (fazės kampui), pabloginusio mitybą (fazės kampui) ar sukėlusio skysčių retenciją (edemos indeksui) (76–78).

Aminorūgščių sisteminės koncentracijos įvertinimas ir palyginimas

Tyrimo metu nustatyta sumažėjusi aminorūgščių koncentracija – 2,14 mmol/L. Ši koncentracija gali būti palyginta su sveikų asmenų ir kritinių būklių pacientų įverčiais. Lyginant tyrimo metu nustatytą koncentraciją su sveikais žmonėmis matome, kad ji 30 % mažesnė (43). Lyginant su kritinių būklių pacientų aminorūgščių koncentracija - ji kiek didesnė, apie 15-30 procentų. Deja, didelės apimties aprašomųjų tyrimų nėra, dominuoja mažesnės apimties laboratorinius aspektus nagrinėjančios studijos, tai palyginimas gana mažas. Taip pat beveik nėra studijų, kurios tirtų aminorūgščių koncentracijas pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija. Dauguma studijų, tiriančių pakaitinės inkstų terapijos pacientus, aprašo netenkamą aminorūgščių kiekį, sąsajas su PIT doze ir tipu, bet netiria pacientų per laiką ir nevertina sisteminės koncentracijos kitimų (22,63).

Tyrimo metu taip pat atlikta ir sisteminė aminorūgščių koncentraciją lemiančių veiksnių analizė. Jos metu veiksniai suskirstyti į keletą didelių grupių: gretutinės ligos, būklės sunkumo identifikatoriai, laboratoriniai duomenys, bioelektrinio impedanso duomenys, pakaitinės inkstų terapijos metu netenamos AR, mitybos terapijos rodikliai. Pirmąją parą galutiniai rodikliai, susiję su aukštesne sisteme AR koncentracija, buvo PIT metu netenkamų aminorūgščių kiekis, o susiję su žemesne sisteme AR koncentracija - leukocitozė ir aukštesnės hidracijos rodikliai. Vertinant PIT, netenkamas AR - tokie rezultatai tikėtini, nes jų netekimo kiekis tiesiogiai priklauso nuo sisteminės AR koncentracijos. Būklės sunkumas taip pat jau anksčiau susietas su žemesne AR koncentracija. Hidracijos statusas ir žemesnė AR koncentracija gali būti paaiškinami nesikeičiančiu AR kiekiu, bet

didėjančiu vandens kiekiu (79). Vertinat trečiosios paros galutinės analizės rodiklius stebimi pasikeitimai: gretutinės ligos, būklės sunkumas, hidracijos statusas tampa nebereikšmingi, PIT metu netenkamas AR kiekis išlieka tiesiogiai susijęs su sisteminė AR koncentracija, taip pat atsiranda įvedamų parenterinių baltymų kiekio tiesioginis efektas, lemiantis sisteminės AR koncentracijos padidėjimą. Apibendrinant pirmąją parą, AR koncentraciją gali lemti gretutinės ligos, būklės sunkumas, o trečiąją parą - papildomai tampa labai svarbi klinikinė mityba.

Pakaitinės inkstų terapijos efektas aminorūgščių homeostazei

Visiems pacientams įtraukimo metu buvo taikoma pakaitinė inkstų terapija. Pakaitinės inkstų terapijos dozė – 29 ml/kg/valandai atitinka rekomenduojamą literatūroje, 25-30 ml/kg/val. Tyrimo metu užfiksuotas netolygumas pastebėtas tarp pakaitinės inkstų terapijos dozės ir pakaitinės inkstų terapijos tipo: didžiausios dozės stebėtos taikant CVVHDF, mažiausios CVVHD, vidutinės CVVHD. Toks netolygumas paaiškinamas tyrimo centro praktika, norint pasiekti didesnę pakaitinės inkstų terapijos dozę dažniausiai taikoma CVVHDF, esant tik ultrafiltracijos poreikiui – CVVH. Tokiu atveju duomenų rinkinys tapo netinkamas vertinti pakaitinės inkstų terapijos tipo įtakai atskirai nuo dozės, šie veiksniai turėjo būti vertinami kartu. Tai svarbus trūkumas, nes aprašoma, kad skirtingi pakaitinės inkstų terapijos tipai gali lemti skirtingą aminorūgščių netekimą (22).

Pakaitinės inkstų terapijos metu netenkamų aminorūgščių kiekiui suskaičiuoti buvo panaudotas per parą pagamintų nuotekų tūris ir vienkartinis nuotekų koncentracijos matavimas. Toks pats metodas naudotas ir kitose studijose (22). Nuotekų kiekis gali atspindėti mažų molekulių, kurių saturacijos koeficientas siekia 1,0, netekimą tiesiogiai, priimanč sąlygą, kad dominuoja difuzija ir dalelių judėjimas nėra niekaip kitaip varžomas ar forsuojamas prieš koncentracijų gradientą. Taigi, jei sisteminėje kraujotakoje pamatuota koncentracija 2,14 mmol/L, tai ir nuotekose koncentracija turėtų būti 2,14 mmol/L, - tai ir nustatyta šio tyrimo metu (koncentracija nuotekose – 2,15 mmol/L). Aišku, šis dydis per keletą dienų nėra stabilus dėl filtro nusidėvėjimo ir gali mažėti, taip pat gali kisti paciento sisteminė koncentracija ir didėti difuzijos potencialas (80). Taip pat, nuotekose nustatyta koncentracija neatspindi viso netenkamo kiekio, nes nuotekos gaminamos tris kartus lėčiau negu prateka kraujas per PIT kolonėlę. Taigi, tam, kad būtų galima įvertinti paros netekimą, vertinamas nuotekų kiekis per parą ir panaudojama vienmomentinė nuotekų aminorūgščių koncentracija. Kol kas nėra tokio metodo, kuris padėtų vertinti aminorūgščių koncentraciją nuotekose realiu

laiku ir padėtų išvengti paklaidų, atsirandančių dėl koncentracijos nenuspėjamų kitimų. Apskaičiuota, kad per parą netenkamų aminorūgščių masė buvo 14,5 gramo, tai tikėtinas dydis, panašus aprašomas kitose studijose (22,81).

Vertinant vienmomentinę filtracijos frakciją nustatyta, kad ji lygi 22 procentams. Tai reiškia, kad per vieną laiko vienetą 22% sumažėja filtruojamo tūrio aminorūgščių kiekis, priimant sąlygą, kad per tą laiko vienetą amino rūgščių koncentraciją lemia tik pašalinimas pakaitinės inkstų terapijos metu. Jeigu įvertintume vidutinį tyrimo pacientą (88 kilogramų svorio), tikėtinas jo cirkuliuojančio kraujo tūris – 6 litrai, iš kurio vidutiniškai 150ml yra PIT kontūre per minutę. Tokiame tūryje esantis aminorūgščių kiekis, atsižvelgiant į sisteminę koncentraciją 2,14 mmol/L, būtų 0,321 mmol. Taigi per 40 minučių praskirkuliuojat visam kūne esančiam kraujui pro PIT ir aminorūgščių kiekiui mažėjant po 22%, galime modeliuoti, kad po 7,5 valandos aminorūgščių koncentracija pasiektų kiek mažiau nei 1 mmol/L. Stabili aminorūgščių koncentracija patvirtina, kad pernaša iš audinių vyksta ir aminorūgščių kiekis kraujotakoje yra stabilus. Privalu paminėti, kad pernaša iš audinių gali būti intensyvesnė ir mažiau intensyvi paros eigoje, atsižvelgiant į besikeičiančią paciento būklę.

Vertinant aminorūgščių sisteminės koncentracijas ir netekimą pakaitinės inkstų terapijos metu, pirmąją gydymo ITS savaitę stebimos keletas tendencijų: didėjanti sisteminė aminorūgščių koncentracija ir mažėjantis netenkamų aminorūgščių kiekis. Sisteminė aminorūgščių koncentracija ir netenkamas kiekis yra tiesiogiai susiję dydžiai. Kuo daugiau aminorūgščių kraujotakoje bus, tuo daugiau jų bus pašalinama. Todėl disproporcija tarp koncentracijos ir netekimo per savaitę gali atsirasti dėl rimstančio katabolizmo ir mažesnės aminorūgščių apyvartos, mažėjančios PIT dozės, esant paciento sveikimo etapui, ir didėjančios klinikinės mitybos kiekio, įvedant vis daugiau baltymų (29). Kitimus pirmosios savaitės gale šio tyrimo kontekste įvertinti sunku dėl ženkliai sumažėjusio pacientų kiekio 4-7 paromis. Iš 7 dienas išgyvenusių pacientų, kuriems pavyko įvertinti RES, gauname duomenis, kad RES padidėjo 400 kilokalorijų. Dydžio reikšmė gali rodyti ir aukštesnį katabolizmą, užsitęsęs ligai, ir energijos sunaudojimą audinių atstatymui sveikstant, taigi galutinai pasakyti apie metabolizmo polinkio į katabolizmą mažėjimą negalime. Antras veiksnys, galintis lemti disproporciją tarp aminorūgščių koncentracijos ir netekimo, yra PIT dozė. Tyrimo duomenimis ji liko stabili, tačiau duomenų, rodančių mažėjančią aminorūgščių saturacijos koeficientą, surinkta nebuvo, taigi taip pat galutinai atsakyti negalima, ar tai buvo reikšmingas veiksnys, ar ne. Trečias komponentas, galintis lemti šią disproporciją, yra įvedamų baltymų kiekis. Vertindami tyrimo rezultatus

galime teigti, kad tai vienas iš trijų veiksnių, kuris tikrai reikšmingai didino aminorūgščių koncentraciją.

Ryšys tarp aminorūgščių sisteminės koncentracijos, metabolinių veiksnių ir mirtingumo

Atliekant mirtingumo rizikos veiksnių analizę galimi veiksniai suskirstyti į dvi dideles grupes: bendrieji rizikos veiksniai, skirti efekto nepriklausomumo kontrolei, ir metaboliniai veiksniai, galimai susiję su mirtingumu.

Iš bendrųjų veiksnių, galinčių nulemti kritinių ligonių mirtingumą, buvo įvertintos gretutinės patologijos, demografiniai rodikliai, klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai, klinikinės mitybos įvėčiai, pirminės patologijos tipas, taikomų pakaitinių terapijų nustatymai. Iš visų šių rodiklių reikšmingiausiai susijęs su mirtingumu buvo paciento priminės patologijos profilis. Pastebėta, kad terapinio profilio pacientai, tai yra pacientai, kurių pirminis susirgimas yra ne chirurginio tipo vidaus organų liga, turėjo du kartus didesnę riziką mirti. Šis veiksnys išliko ir galutiniame analizės modelyje.

Metaboliniai veiksniai, galintys lemti mirtingumą, buvo surinkti iš kiekvieno metabolizmo vertinimo metodo, kuris buvo aprašytas šiame darbe: netiesioginės kalorimetrijos duomenų, bioelektrinio impedanso duomenų, taip pat įvertintas netenkamų aminorūgščių kiekis PIT metu, sisteminė AR koncentracija ir gliukozės koncentracija. Analizuojant rezultatus susidaro tam tikras metabolinio profilio vaizdas – su didesniu mirtingumu yra susijęs pirmą parą mažesnis RES, mažesnė AR sisteminė koncentracija ir didesnė gliukozės koncentracija. Daugiaveiksmės analizės metu sisteminė AR koncentracija tampa nereikšminga, tačiau dėl galimybės tęsti analizę toliau vertinama kartu su gliukozės koncentracija ir RES. Tikėtina, kad šis rezultatas pasikeistų padidėjus pacientų imčiai ir sumažėjus sisteminės AR koncentracijos rodiklio variabilumui. Literatūroje galima rasti įvairių ir kartais net kontraversiškų palyginimų. Vertinant RES labai svarbu, kuriuo metu pacientui RES įvertintas, ar ankstyvoje kritinės būklės ligos fazėje, ar vėliau (31). Jei hipokatabolizmas registruojamas kritinės būklės pradžioje – jis stiprus veiksnys, lemiantis prastesnes klinikoines išėitis, siejamas su nepakankamu uždegiminiu atsaku, mityba ir autofagija. Jei hipo arba normalus katabolizmas registruojamas vėliau – jis kaip tik siejamas su geresne klinikoine išėitimi dėl subalansuoto uždegiminio atsako. Vertinant gliukozės koncentracijas – mokslinėje literatūroje randami duomenys kontraversiški. Daugiausiai rašoma apie ekstensyvios hipoglikemijos ir hiperglikemijos žalą, gliukozės variabilumo žalą, atsparumą insulinui. Galutinė išvada – stresinė hiperglikemija, apsauginis mechanizmas, skirtas užtikrinti nuo gliukozės

priklausomų organų gyvybingumą stresinės būklės metu (82). Šiame darbe pateikiamos gliukozės koncentracijos tarp mirusių ir išgyvenusių pacientų skirtumas – 2 mmol/L, skirtumas, kuris reikalautų terapinės intervencijos. Apibendrinant, izoliuotai nuo kitų rodiklių nei gliukozės, nei aminorūgščių koncentracijos nereiktų vertinti. Tikėtina, kad tai tarpusavyje susiję rodikliai, dinamiški, greitai reaguojantys į metabolizmo pokyčius ir atspindintys būklės sunkumą.

Individualizuota medicina: pakaitinės inkstų terapijos valdymas naudojantis biosensorių platformos galimybėmis

Šio tyrimo metu dalyvauta kuriant naują ir unikalią biosensorių platformą, taikomą pakaitinės inkstų terapijos metu, į kurią integruoti aminorūgščių ir šlapalo biosensoriai. Panaudoti VU GMC sukurti ir ištestuoti naujos technologijos biosensoriai, kurių pagrindas – fermentiniai elektrodai, pasižymintys dideliu stabilumu, jautrumu bei galimybe nustatyti metabolitų koncentracijas paciento buvimo vietoje (mėginio nereikia transportuoti į laboratoriją). Tokios technologijos buvimas leidžia nustatyti individualius metabolitų produkcijos ir šalinimo kiekius realiu laiku. Tokios informacijos buvimas padeda pagrindą didesnės apimties tyrimui, kurio metu būtų siekiama dozuoti pakaitinę inkstų terapiją pagal metabolinį poreikį, o dozavimo tikslumui ir valdymui pasitelkti projekte vystomą biosensorių platformą. Tai leistų individualizuoti gydymą ir pritaikyti pakaitinės inkstų terapijos mašiną prie paciento, o ne atvirkščiai. Tikėtina, kad tai galėtų lemti geresnes pacientų klininkines išiteis.

7. IŠVADOS

Doktorantūros metu atlikta mokslinės literatūros analizė, leidusi aprašyti iškeltą kritinių būklių pacientų metabolizmo ir aminorūgščių homeostazės pakaitinės inkstų terapijos metu problematiką. Suorganizuotas ir sėkmingai įvykdytas perpsektyvusis stebėjimo tyrimas, kurio metu ištirti kritinių būklių ligoniai, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija. Tyrimo metu įvertintas pacientų metabolizmas, aminorūgščių homeostazė, pakaitinės inkstų terapijos efektas, klinikinės išeitys. Tyrimo rezultatai leidžia atsakyti į iškeltus uždavinius:

1. Sėkmingai suformuota kritinių būklių pacientų imtis, kuriai taikoma pakaitinė inkstų terapija, turinti didelę mirtingumo riziką. Į tyrimą įtraukta 60 pacientų, imties dydis pakankamas atsakyti į tolimesnius iškeltus uždavinius.
2. Sėkmingai įvertintas kritinių būklių metabolizmas pasitelkiant netiesioginę kalorimetriją, bioelektrinį impedansą ir laboratorinius rodiklius. Nustatyta, kad tiriamieji pacientai yra nežymiai hipokataboliniai, turi žemesnį neriebalinės kūno masės indeksą ir stresinę hiperglikemiją.
3. Sėkmingai įvertinta sisteminė aminorūgščių koncentracija ir pakaitinės inkstų terapijos metu netenkamas aminorūgščių kiekis. Nustatyta, kad tiriamųjų sisteminė aminorūgščių koncentracija žema, o netenkamas aminorūgščių kiekis reikšmingas. Didesnė sisteminė aminorūgščių koncentracija susijusi su didesniu pakaitinės inkstų terapijos metu netenkamų aminorūgščių kiekiu, būklės sunkumu, didesniu edemos indeksu ir intensyvesne klinikiene mityba. Didesnis netenkamų aminorūgščių kiekis daugiausiai nulemiamas didesnės sisteminės aminorūgščių koncentracijos, taip pat tam įtakos turi intensyvesni pakaitinės terapijos nustatymai ir didesnis neriebalinės kūno masės kiekis.
4. Netenkami aminorūgščių kiekiai nebuvo susiję su klinikinėmis išeitimis, tačiau tyrimo metu aprašyta sąsaja tarp sisteminės aminorūgščių koncentracijos ir 30 dienų intensyvios terapijos pacientų mirtingumo. Nustatyta, kad mažėjant sistemei aminorūgščių koncentracijai stebimas didesnis mirtingumas. Šio ryšio nepriklausomas efektas tapo statistškai nereikšmingas atsižvelgus į gliukozės ir energijos suvartojimo įverčius.

5. Šio tyrimo metu dalyvauta sukuriant naują ir unikalią biosensorių platformą, taikomą pakaitinės inkstų terapijos metu, į kurią integruoti aminorūgščių ir šlapalo biosensoriai.

8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Šis tyrimas atliktas siekiant aprašyti kritinių būklių ligonių metabolizmą ir aminorūgščių homeostazę kritinių būklių ligoniams pakaitinės inkstų terapijos metu, susieti šiuos įverčius su klinikinėmis išeidimis. Tyrimo pobūdis leidžia daryti siejamojo pobūdžio išvadas, bet neleidžia nustatyti priežastinio ryšio. Dėl šios priežasties, praktinių gydymo rekomendacijų, remiantis tyrimo rezultatais, pateikti negaliu.

Priežastiniai ryšiai, nustatyti šio fundamentaliojo mokslinio darbo metu leidžia daryti šias, į tolimesnius praktinius tyrimus nukreiptas rekomendacijas:

1. Kritinių būklių pacientų aminorūgščių koncentracija kraujotakoje žema, tai susiję su kritinės būklės sunkumu, audinių rezervu iki ligos ir klinicine mityba. Tolimesni tyrimai galėtų būti nukreipti siekiant įvertinti, ar papildoma klinikinė mityba gali pakeisti ne tik aminorūgščių koncentraciją, bet ir absoliutų jų kiekį organizme.
2. Kritinių būklių pacientų aminorūgščių koncentracija yra susijusi su netenkamu kiekiu pakaitinės inkstų terapijos metu. Tolimesni tyrimai galėtų būti nukreipti patvirtinti, kad pakaitinės inkstų terapijos dozė nenulems esminio ir kliniškai reikšmingo aminorūgščių pašalinimo, jei dominuos katabolizmas audiniuose.
3. Aminorūgščių koncentracija gali būti nustatoma realiu laiku prie paciento lovos, o kombinuojant tokį diagnostikos metodą su šlapalo koncentracija būtų galima atlikti klinikinį sukurtos biosensorių platformos validavimą pakaitinės inkstų terapijos dozavimo klausimui spręsti.
4. Sukurta aminorūgščių nustatymo technologija galėtų būti testuojama ir naudojama kitose medicinos (sporto, reabilitacijos, dietologijos ir kt.) ir pramonės (žemės ūkio, rekreacinės, biopramonės) srityse.

9. SANTRAUKA ANGLŲ KALBA

1. ABBREVIATIONS

eGFR – estimated glomerular filtration rate

APACHE – APACHE scale (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

ARDS – acute respiratory distress syndrome (respiratory distress syndrome)

BIA – bioelectrical impedance analysis

CVVH – continuous venovenous hemofiltration

CVVHD – continuous venovenous hemodialysis

CVVHDF – continuous venovenous hemodiafiltration

EEDT – the amount of energy consumed by the body per day (energetic expense daily total)

EEPA – energy expenditure for physical activity (energetic expense linked to the physical activity)

ECG – electrocardiogram

FiO₂ – oxygen fraction

FK – phase angle

GFR – Glomerular Filtration Rate

ICR – interquartile range

ICU – Intensive Care Unit

KD – respiratory rate

KDIGO is an international group of kidney disease experts, supported by the National Kidney Foundation, whose goal is to prepare recommendations on how to optimize the diagnosis and treatment of kidney diseases (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

MET – metabolic equivalent of task

BMR – basal metabolic rate

n – number

ni. – not included

ns. – not statistically significant

NIV – non-invasive mode

NR-BMI – fat-free body mass index

PaO₂ – partial pressure of oxygen

end -expiratory pressure end expiratory pressure

RRT – Renal Replacement Therapy

resting energy expenditure energy expenditure

RM – fat mass

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

SCUF – slow continuous ultrafiltration continuous ultrafiltration

SD – standard deviation

SLEDD – slow intermittent daily hemodialysis low efficiency daily dialysis

SD – standard deviation

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

HR – heart rate

TE – energy used for thermogenesis endogenous

AKI – acute kidney injury

WBC – leukocyte count

2. INTRODUCTION.

2.1. Relevance and novelty of the study

Critically ill patients represent a small proportion of patients, but they require exceptionally high resources (1,2) . Mortality rates in these patients are high, ranging from a few percent in perioperative medicine to 40–80 percent in traumatic injuries, emergency surgery, or multiple organ dysfunction syndrome (3–5) . The components of multiple organ dysfunction syndrome include consciousness, respiratory, circulatory, renal, digestive, and other organ systems. When these systems are disrupted, life is threatened – these patients are treated in intensive care units. Damage to any system can unbalance the body's metabolism and cause metabolic changes.

In the scientific literature and ESPEN (European Society for Clinical nutrition and Metabolism) recommendations describe the metabolism of critically ill patients - the concept of the hypercatabolic intensive care patient has recently emerged (6) . It describes an intensive care patient in the first few days of critical illness. It is believed that patients with fever, infections, sepsis, septic shock or a systemic inflammatory response disproportionately activate their metabolism. Inflammatory catecholamines, cytokines and hormones activate cellular catabolism: they increase blood glucose levels via gluconeogenesis and glycogenolysis, perform lipolysis in tissues, increase blood triglyceride levels and, which is particularly important in the case of this study, stimulate protein catabolism in muscles - releasing free amino acids - a substrate for gluconeogenesis. The entry and turnover of amino acids into the bloodstream increases already in the first hours of critical condition, the majority of these amino acids are converted to glucose in the liver, but some escape degradation and return to the tissues. Unfortunately, this proportion is much smaller. It is said that during the first week of critical condition, patients catabolize about a third of their available muscle mass (7,8) . Accordingly, their respiratory muscles weaken, expectoration and lung ventilation is diminished, the likelihood of hospital-acquired pneumonia increases, limb strength weakens, mobility decreases, peripheral blood circulation and wound healing deteriorate (9,10) . Such negative nitrogen balance is even more pronounced in acute kidney injury.

Acute kidney injury (AKI) is an integral part of multiple organ dysfunction syndrome and occurs in almost 60% of patients treated in intensive care units (11). The majority of the injuries detected are KDIGO stages I or II and are often accompanied by pathology that does not require intensive care. However, about 25% of cases are extremely severe and life-

threatening, and are treated with renal replacement therapy (RRT) (12–14) . The high incidence of AKI in intensive care patients is multifactorial. First, critical conditions are most often experienced by polymorbid patients and already have poorer renal function, long-term diabetes, arterial hypertension or other diseases affecting renal blood flow. Second, impaired renal function is closely associated with respiratory, cardiac or circulatory failure (11) . Third, the measures that make up classic intensive care treatment are often harmful to renal function, for example, large amounts of transfused blood products, the residual metabolic compounds of which clog the renal conducting membranes, or long-term therapy with vasopressors, which causes renal vasospasm (13). All of these factors modify renal blood flow, causing ischemia and reperfusion, oxidative stress, and local renal and systemic inflammatory responses.

Renal impairment is an independent factor that determines worse clinical outcomes of patients: prolonged stay in intensive care or other hospital departments, higher morbidity and mortality, and worse long-term outcomes (15–17) . Renal impairment has no specific treatment. Renal function improves with treatment of the primary disease that caused multiple organ failure. If kidney damage is severe, the body is overloaded with fluids and metabolic waste products, resulting in life-threatening homeostasis disorders. In this case, renal replacement therapy is initiated (18,19) . Renal replacement therapy is performed by connecting the patient's bloodstream to a renal replacement therapy machine, thereby ensuring external particle clearance and fluid removal. There are no uniform guidelines on how to apply renal replacement therapy to intensive care patients, therefore different methodologies are presented, taking into account the need for anticoagulation , dialysis or filtration, replacement solution administration schemes, the specifics of filter membranes, and individual patient needs (20,21) . Different ways to ensure the effectiveness of RRT are also mentioned based on the clearance of fine particles, derived parameters from the doses and ratios of dialysis solutions, and changes in homeostasis. Unfortunately, to achieve greater efficiency and clearance of fine particles, substances necessary for the body, but not routinely measured in practice, are also eliminated – amino acids. It is stated that an average of 14-22 grams of various amino acids are lost during one day of renal replacement therapy (22-24) .

It is believed that the initiation of renal replacement therapy and the creation of another additional source of amino acid loss will further increase the negative nitrogen balance (25) . However, the scope of the studies conducted is very small and the results are only qualitative, there is a lack of reliable information about the amount of amino acids lost during critical

condition and the impact on clinical outcomes. Therefore, it is difficult to say with certainty whether the worse clinical outcome of patients is determined by their severe condition or by the inevitable effect of renal replacement therapy (26–28) . Obviously, this therapy, like any treatment method, has side effects. In view of this, it is particularly important to manage the process of renal replacement therapy as accurately as possible and adapt it to the needs of each patient (24) . Unfortunately, no technology has yet been developed that would allow personalizing renal replacement therapy by adjusting its intensity. One reason for this is the limited ability to determine the concentrations of urea, amino acids and other metabolites at the patient's bedside.

2.2. Aim of the thesis

To assess metabolism and amino acid homeostasis in critically ill patients undergoing renal replacement therapy and to correlate these indicators with clinical outcomes.

2.3. Research objectives

6. To form a cohort of critically ill patients receiving renal replacement therapy and mechanical lung ventilation.
7. To assess the metabolism of critically ill patients, considering their caloric needs and oxygen metabolism.
8. To determine systemic amino acid concentrations and lost amount during renal replacement therapy.
9. To correlate the amounts of amino acids lost with the clinical outcomes of patients.
10. Participate in the development of a new electrochemical biosensor technology for amino acid detection.

3. LITERATURE REVIEW

3.1. Metabolism of critically ill patients

3.1.1. Homeostasis of macromolecules and micromolecules

Critically ill patients experience biochemical changes that affect fat, protein, and glucose metabolism.

Glycogen reserves during a critical state, as well as during any other stress for the body, are depleted within the first day (29) . Glycogen is broken down to glucose, and glucose is mobilized into the bloodstream on its own.

The entry of glucose into the tissues is regulated through glut1, glut2, glut3 and glut4 receptors, whose ability to transport glucose depends on insulin. The insulin resistance that occurs during a critical state and the increased movement of glucose through insulin-independent receptors to the brain and heart should be treated as a protective mechanism. In tissues, glucose is not oxidized for energy, but is used as a building block, participating in restoring tissue integrity and performing its functions. Therefore, it is particularly important to ensure a sufficient amount of glucose in the bloodstream during the catabolic phase of a critical state.

Protein metabolism is determined by the metabolic environment of the tissues and catabolism favourable conditions (6,30). With increased levels of stress hormones, the breakdown of proteins, mainly in muscles, to amino acids, most often glutamine, begins. These amino acids are mobilized into the bloodstream and travel to the liver, where they are used for gluconeogenesis. This mechanism should be viewed as a vital pathway for glucose production - the body has no other endogenous way to obtain glucose during stress. Even when glucose is given exogenously, this metabolic pathway is not interrupted. The production of proteins in tissues other than muscles may increase if these are tissues that receive enough glucose and are responsible for a certain function that is needed at that time, e.g.: liver and inflammatory proteins, immune tissue and immunity vectors.

3.1.2. Metabolism assessment

Metabolism intensity indicator most commonly used in intensive care is the amount of energy consumed at rest, excluding the energy used to digest food (resting energy expenditure). RES is the minimum amount of energy required to maintain life and meet all metabolic needs of organs and thermogenesis. It accounts for about 60-70% of total energy needs. In perioperative medicine, a standardized energy unit is also used to assess the RES and amount needed for physical activity of an individual patient taking into account his body mass – metabolic equivalent of the task (MET). Essentially, 1 MET is an expression of RES, which would be 4.184 kJ of energy per 1 kg per hour (33).

The most commonly used methods for estimating energy consumption are: predictive equations for RES, indirect calorimetry and bioelectrical impedance analysis.

3.1.2.1. Metabolism estimation using equations

The metabolic rate can be determined based on the patient's RES. The simplest way to predict it is to use predictive formulas that include gender, weight, and

age. Gender is said to affect the overall RES - it is lower. Age also has an effect, decreasing RES with each decade. The equations are quite accurate when used in a public health context, in healthy people. However, they are criticized when used during critical conditions, due to the unpredictable changes in RES (33). The most commonly used is the Harris – Benedict equation, published in 1919, based on data from a study conducted in Boston, which assessed the body mass index and age of 136 men and 103 women and their effect on RES (34) .

3.1.2.2. Metabolism assessment using calorimetry

Calorimetry is designed to measure and evaluate energy conversion in the body based on the process of heat generation. Calorimetry can be direct and indirect. During direct calorimetry, total energy consumption is determined by placing an individual in a special chamber that is closed and has the ability to measure temperature changes - the absolute thermogenesis of the body during radiation, convection and evaporation. The most common method used for this is the Atwater chamber, which records these transformations using water connected to special thermometers on the walls. Such a method is complex and impossible in clinical practice. Indirect calorimetry is most often used in clinical practice (35) .

Indirect calorimetry is based on the principle that any substance from which energy is obtained should undergo a complete oxidation process, consuming one oxygen molecule and producing one carbon dioxide and water molecule. In this way, it is possible to estimate the amount of energy (heat) generated by knowing the volumes of oxygen consumed and carbon dioxide produced. Such a direct yield is characteristic of glucose and fats, but when assessing proteins, an additional coefficient is required, because proteins are not completely directly metabolized to carbon dioxide and water, and nitrogen is also released. Thus, during indirect calorimetry, if gas analysis is applied in a closed loop, it is possible to directly estimate the gas flow, determine the concentrations, and use this to obtain the change in volumes over time and calculate the amount of heat generated. This gives the calories of energy consumed for oxidation per day, in other words, RES. For this, a modified Weir equation is used:

$$\begin{aligned}
 RES_{adult} \left(\frac{kcal}{day} \right) &= 5,5 \times VO_2 \text{ (ml/min)} + 1,7 \times VCO_2 \text{ (ml/min)} \\
 &\quad - 2 \times UN \left(\frac{g}{day} \right)
 \end{aligned}$$

$$RES \text{ children } \left(\frac{kcal}{day} \right) = 5,5 \times VO_2 \text{ (ml/min)} + 1,7 \times VCO_2 \text{ (ml/min)}$$

$$RQ = VCO_2/VO_2$$

It is important to note that this will be a value dependent on physical activity, temperature and basal metabolic rate, therefore, conditions must be in place when assessing RES to ensure that these conditions are stable. It is clear that some conditions can be met in intensive care, but some cannot. For example, stopping feeding for 4 hours for indirect calorimetry measurement would cause disproportionately greater harm than the benefit created by using the data obtained.

3.1.2.3. Metabolism assessment using bioelectrical impedance analysis

Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a cheap, safe, fast, and easy-to-perform method of examination — currently the most accurate, readily available, non-invasive method of examination that allows determining body composition and the patient's body structure (38,39) . Summarizing the results of bioelectrical impedance analysis, active and passive impedance can be used to determine the MBR based on the type and amount of tissue in the body. The most commonly used in intensive care is the fat-free body mass index (fat-free body mass index - NR-BMI). It is used to diagnose malnutrition according to the ESPEN guidelines, but is very closely related to metabolism - muscle is perhaps the most actively energy-producing and heat-producing tissue, directly determining not only MBR at rest, but also RES or EDPA (6) .

3.1.3. Metabolic phenotypes of intensive care patients

Previously described changes in macromolecules and micromolecules manifest themselves differently in critically ill patients. The same patient during treatment may have a very dynamic response to the disease when assessed daily from the first to the last day of ICU treatment. The method that distinguishes normal, hypercatabolic and hypocatabolic types of metabolism dominates in the modern literature (35) . The difference between RES and the patient's measured energy intake can be positive or negative. If the difference is positive, the patient is considered to be in hypocatabolism. If the difference is negative, the patient is considered to be in hypercatabolism.

In the first hours after an event leading to a critical condition, the body's metabolism may be slowed down due to the centralization of the bloodstream with the release of acute response catecholamines and proteins,

and energy production is low and directed to vital organs (brain, heart, adrenal glands). Over the next few days, the metabolism of a critically ill patient is expected to intensify, transitioning to hypercatabolic. During this time, as previously described, the hormonal and regulatory environment in protein-rich tissues changes, proteolysis occurs, propagating amino acids diffusion into the bloodstream and subsequent gluconeogenesis. Energy demand in this state is higher, and, if the patient has protein reserves, it is satisfied. The result is increased glucose production and stress hyperglycaemia. During stabilisation of the critical illness, the metabolic rate returns to its original level, energy needs stabilize, and anabolic processes can begin. When entering the recovery phase, metabolism increases again, but because energy is needed to restore proteins in tissues, this is a beneficial and necessary process (41) .

3.2. Amino acid homeostasis

3.2.1. Amino acid homeostasis during critical conditions

The main source of amino acids in the body is tissues. Amino acids, as a component of proteins, are part of the composition of structural compounds, muscles, and connective tissue elements. During a critical state, when catabolism begins , different proteins may be used, broken down, or produced differently, so the amounts of amino acid production/consumption may differ (42) . At least a three- compartment analysis model should be used to study amino acid kinetics.

Using such a model, it is possible to define homeostasis rules for each amino acid. First, most of them will be in the intracellular space, in the tissues. As proteolysis proceeds, their concentration inside the cell will increase, and when a concentration gradient appears, it will begin to increase in the extracellular space. The resulting depot will be mobilized into the blood, if there is sufficient blood flow. In any case, the amount in the extracellular space and in the blood remains small compared to the amount inside the cells. Therefore, the increase/decrease in concentration does not indicate an increase/decrease in the actual formation of amino acids. The same applies to the elimination of amino acids (in the liver, back into the tissues or by removal through the reticuloendothelial system, kidneys or other). Unfortunately, there is no exact way to estimate the amount and concentrations of amino acids in tissues, only experimental microdialysis studies using direct tissue sampling are used. So far, most data have been obtained on determining the concentrations of amino acids in the blood. In studies comparing healthy and critically ill populations, we can see that the total amino acid concentration in

the blood is reduced to 1.794 mmol/L compared to 2.509 mmol/L in healthy people. Although the total amino acid concentration is reduced in critically ill patients, the concentration of individual amino acids may be increased, for example, tau-methylhistidine and phenylalanine . (43)

3.2.2. Laboratory methods for the determination of amino acids

Amino acid concentrations are determined by laboratory methods. The main challenge in the determination is that amino acids do not have a clear absorption spectrum under either natural or fluorescent light (44) . This limits the number of methods that can be used to determine them. The main methods used are: thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography, liquid chromatography-mass spectrometry, gas chromatography-mass spectrometry, capillary electrophoresis, nuclear magnetic resonance, amino acid analyzers (hydrolysis), electrochemical sensors (45). All these methods have in common that they are long, resource-intensive measurements. In order to measure amino acids with any of these measurements, a blood sampling procedure is performed, the sample is transported to a certified laboratory that can prepare samples in special chambers and perform mass spectrometry or other complex methods. This is a process that takes at least several hours and requires special expensive reagents. One of the most described and researched areas at the moment is the development and improvement of biochemical sensors. Biosensors are described as devices that have a recognition chain (enzyme, DNA sequence, aptamer or other) designed to recognize the substance to be detected. These recognition chains are combined with an enzyme that can release charge-carrying molecules during the reaction, for example, oxidation with peroxide. These substances are inserted into special membranes that amplify the signal and connected to an electrode. This produces an electric current, the strength of which is directly proportional to the concentration of the substance to be detected. Biosensors capable of determining L-amino acid concentrations from representative volumes of blood samples and other biological media with high accuracy, reaching micromolar concentrations , are currently being developed and tested (44).

3.3. Acute kidney injury in intensive care: epidemiology and treatment methods

3.3.1. Epidemiology

Acute kidney injury (AKI) occurs in a significant proportion of patients treated in intensive care units (11) . AKI in intensive care, as in other areas of medicine, is diagnosed using the KDIGO recommendations (46) . The most frequently diagnosed stage of renal dysfunction is stage I, which accounts for about 50-60%. More severe, stage II and III disorders are diagnosed less frequently. According to the pathophysiological mechanism, renal dysfunction is divided into prerenal, renal and postrenal. All types occur in critically ill patients, and earlier publications focused more on prerenal type disorders – i.e. disorders due to poor renal perfusion. It is now known that most often the kidneys are damaged directly in the tissue – i.e. renal type disorders. AKI, as part of the multiple organ dysfunction syndrome, is caused by an intense systemic response, extensive cytokine infiltration, swelling, and increased capillary permeability. Injury is further propagated by secondarily insult due to respiratory, cardiac, or circulatory failure or the drugs and devices used to treat them (13,16-17). Of course, primary renal causes of kidney damage are also possible, but they are relatively rare. Postrenal- type lesions are also relatively rare and relatively easy to diagnose and treat from an intensive care perspective.

3.3.2. Treatment methods

3.3.2.1. Treatment strategy for acute kidney injury

There is no specific treatment for kidney damage. Kidney function improves with treatment of the primary disease that directly caused kidney damage or multiple organ failure. According to the KDIGO guidelines, depending on the stage of kidney damage, measures are applied that should stop the progression of kidney damage and create the best conditions for functioning and recovery of kidney function (46) .

Depending on the severity of kidney damage, it is recommended to start renal replacement therapy when the kidney damage reaches stage two or three. Such cases are found in about 25% of cases (13) . In modern intensive care, an active cycle of publications and studies is observed, trying to determine when to start renal replacement therapy. The latest data show that it is best to start it in stage three of damage or in the presence of immediate life-

threatening complications: hyperkalemia, acidosis, hypervolemia (18,19,50,51)

3.3.2.1. Types of renal replacement therapy

Renal replacement therapy is performed by connecting the patient's bloodstream to a renal replacement therapy machine, thereby ensuring external particle clearance and fluid removal. The fundamental chemical principles in renal replacement therapy are diffusion and convection. Diffusion - the movement (flow) of a solute depends on the diffusion of the solute across a membrane, the surface area of the membrane, the distance and the concentration gradient. Convection - the rate of ultrafiltration depends on hydrostatic pressure, osmotic pressure and membrane resistance.

There are no uniform guidelines on how to apply renal replacement therapy in intensive care patients, therefore different methodologies are described, taking into account the need for anticoagulation, dialysis or filtration, replacement solution administration schemes, the specifics of filter membranes, and individual patient needs (20,21). Different ways to ensure the effectiveness of RRT are also mentioned, based on the clearance of small particles, derived parameters from the doses and ratios of dialysis solutions, and changes in homeostasis. The only recommended value for applying renal replacement therapy is the effluent dose in milliliters per kilogram per hour, recommended 25-30 ml/kg/ hour (46,52).

3.4. The most complex intensive care patients: the role of renal replacement therapy

Despite the high incidence of ICU damage, ranging from 40-60%, only about 25 percent of cases are treated with renal replacement therapy. CRRT in ICU is relatively rare, affecting only about 5% of all ICU patients. Most often, CRRT is started on the 2-3rd day of ICU treatment, as part of the initial stabilization phase. If the patient's case does not end with a fatal outcome in the first days, these patients are treated for a long time and account for a significant number of all ICU bed days. Also, long-term CRRT is associated with excessive removal of micromolecules (amino acids, intracellular electrolytes, vitamins, nutrients), changes in osmotic pressure, dialysis-induced trauma, hemodynamic instability. After long-term treatment with CRRT, about one third of patients require further treatment with renal replacement therapy in an inpatient or outpatient setting. The mortality rate of patients undergoing CRRT is high, comparable to that of patients undergoing mechanical ventilation for ARDS or cardiogenic shock, and is approximately

50% (20) . All these assumptions present CRRT as one of the essential and high mortality risk therapies in field of critical care medicine.

3.5. Clinical outcomes of intensive care patients

3.5.1. Intensive care unit acquired weakness

As previously mentioned, critically ill patients may lose large amounts of tissue protein during the first few days of illness and experience clinically significant negative nitrogen balance. It has been reported that patients may lose 2% of their initial muscle mass per day, which would amount to about 15% in the first week, or an average of about 10 kilograms of muscle. This leads to critical illness wasting syndrome (CIWS), which is diagnosed in 50% of cases in the intensive care and to intensive care unit acquired weakness (7,58) . Such muscle wasting impairs patients' mobility, rehabilitation potential, independent performance of autonomic functions, prolongs the weaning from mechanical lung ventilation, and impairs wound healing and recovery.

3.5.2. Effect of renal replacement therapy

Renal replacement therapy removes all particles with a diameter smaller than the filter diameter and a concentration gradient. In this way, not only residual metabolic products and water can be removed, but also micromolecules valuable to the body, including amino acids. The molar mass of amino acids is measured from 75 daltons for glycine to 204 daltons for tryptophan, with an average of 110 daltons. These are small molecules, from 0.1 to 0.4 nanometers in size. A typical filter used during continuous renal replacement therapy has a filter pore size of up to 30-50 kilodaltons (1 kilodalton corresponds to approximately 1.3 nanometers) (61,62) . It has been studied that an average of 14-22 grams of various amino acids are lost during one day of renal replacement therapy (22-24) .

3.6. Personalized medicine options in critical care

As medical diagnostic capabilities improve, more and more variables are emerging that can be identified. In each field of medicine the main syndromes are classified in greater detail at the radiological, laboratory, biochemical or even genetic level. For each classic intensive care syndrome, phenotypes are identified, different treatment strategies are proposed, and different clinical outcomes are described.

When it comes to renal replacement therapy, one of the big questions is the dosage of renal replacement therapy. The recommended starting dose of renal replacement therapy is: 25 ml/kg/h, calculated using the formula for the volume of effluent, indexed by the patient's weight and time:

Dose

$$= \frac{\text{Replacement fluid } (\frac{\text{ml}}{\text{h}}) (\text{before, after}) + \text{Dialysate } (\frac{\text{ml}}{\text{h}}) + \text{Ultrafiltration } (\frac{\text{ml}}{\text{h}})}{\text{weight (kg)}}$$

However, this formula focuses on the settings of the device, with very little consideration given to the individual needs of the patient. The only indicator that assesses the patient is body weight. However, it does not take into account body composition, the amount of urea and other residual products formed, i.e. amino acids. With such dosage recommendation, it is likely that in some patients the urea concentration will fall much faster than in others during the first few hours, or vice versa. The same can be said about the loss of amino acids, which can be both very high and very low. If technology were to emerge that allows urea and amino acids to be measured in real time at the patient's bedside, this would lead not only to individualized and more accurate measurement of concentrations, but also to optimal dosing of renal replacement therapy by tracking urea and amino acids. Further steps would allow the processes to be automated and combined into closed-loop control systems.

4. SCIENTIFIC RESEARCH.

4.1. Research design and scope

Prospective observational study was conducted. The study was carried out in four stages:

- **The first** stage of the study is the selection and inclusion of patients in the study.
- **The second** phase of the study was conducted on the first day in the intensive care unit.
- **The third** stage of the study took 2-7 days in the intensive care unit.
- **The fourth** phase of the study after completion of intensive care unit treatment

To answer the fifth task of the research work, cooperation was carried out with the Vilnius University Life Sciences Centre. The last stage of the research was carried out in laboratory and clinical conditions - the collected

biological media samples (blood serum before and after the renal replacement therapy machine, dialysate wastewater) were used to create and test a new technology for determining amino acid concentrations.

4.2. Subjects.

The study sample was formed using inclusion criteria. The inclusion criteria were designed to select the most severe critically ill patients, likely to have metabolic and amino acid homeostasis disorders. Patients of all profiles were included on the first day when renal replacement therapy was started. Also, to assess the metabolism of patients using the indirect calorimetry method, an additional inclusion criterion was applied - mechanical lung ventilation. To select patients in the acute phase, the inclusion criteria were supplemented with SEPSIS and SEPSIS-III criteria. Exclusion criteria were patient age less than 18 years and expected duration of treatment <48 hours, i.e. dying and palliative care patients.

The number of subjects was determined based on the data from the studied literature. Selecting the study sample was difficult, as there are no large-sample studies describing the metabolism and amino acid homeostasis of patients. According to the reported variability of serum amino acid concentrations in patients treated in the ICU (median - 1.794 mmol/L ICP - [1.667-1.932]), it is likely that when the sample size reaches 31, a similar dispersion can be expected and differences of 0.1 mmol /L can be recorded (43) :

$$N = \frac{\sigma^2(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha/2})^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2}$$

$$N = \frac{(0.2^2(0.84 + 1.96)^2)}{(1.8 - 1.7)^2}$$

$$N = 31$$

μ_0 = population mean; μ_1 = study population mean; N = sample size of study population; σ = study population variance; α = probability of type I error (usually 0.05); β = probability of type II error (usually 0.2); z = critical Z value for a given α or β

The clinical outcome rates (mortality) described in patients meeting the inclusion criteria were also considered. The mortality rate in the study population is expected to be 50% $\pm$ 20%. To record representative changes, at least 47 patients should be studied:

$$N = \frac{p_0 q_0 \left\{ z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right\}^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$q_0 = 1 - p_0$$

$$q_1 = 1 - p_1$$

$$N = \frac{0.5 * 0.5 \left\{ 1.96 + 0.84 \sqrt{\frac{0.7 * 0.3}{0.5 * 0.5}} \right\}^2}{(0.7 - 0.5)^2}$$

$$N = 47$$

P_0 = population proportion (incidence); P_1 = study group proportion (incidence); N = study group sample size; α = probability of type I error (usually 0.05); β = probability of type II error (usually 0.2); z = critical Z value for a given α or β

Considering the possible withdrawal of patients from the study at later stages or probable measurement errors, it was decided to study 60 patients.

4.3. Bioethics authorization and partnership

The study was conducted in 2021. Permission was obtained from the Vilnius Regional Bioethics Committee to conduct a prospective biomedical study on this topic (2021 02 23d. No.2021/2-1306-784, Amendment 2023 04 27). Copies of the permits are attached in the appendix section.

Also, in 2020-2023, cooperation was carried out with the VU GMC in implementing the Science Council of Lithuania project " Biosensor platform for fast, cheap and accurate determination of amino acid concentrations for patients undergoing renal replacement therapy" (No. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005).

4.4. Research methods

The initial examination of the patients took place at the time of inclusion in the study, which is the second stage of the study. Further, the data were collected repeatedly every 24 hours if the renal replacement therapy was continued - this is the third stage of the study. After the completion of renal replacement therapy or after reaching 7 days, the examination of the patients every 24 hours was discontinued, and the fourth stage of the study was started. In the fourth stage, the patients were visited in the department for 30 days, and the functional clinical outcome was assessed. A detailed list of the collected data is provided in the appendices (stages II, III of the study).

4.4.1. Description of the study population

4.4.1.1. Common variables and condition severity identifiers

To describe the patient population, data were collected from patient case histories, assessing anamnesis, clinical, radiological and other examination methods.

4.4.1.2. Parameters of renal replacement therapy

When assessing the use of renal replacement therapy, the following parameters were recorded: type of renal replacement therapy (central veno - venous hemofiltration – CVVH, central veno -venous hemodialysis – CVVHD, central veno -venous hemodiafiltration – CVVHDF); blood flow, dialysate and replacement solution rates and volumes, ultrafiltration rate, renal replacement therapy dose, anticoagulation regimen-related parameters (citrate administered, total and ionized calcium concentration). Residual diuresis was also considered.

4.4.2. Metabolism assessment

Metabolic assessment was performed synchronously using indirect calorimetry, bioelectrical impedance, and clinical and laboratory methods. Also, detailed information was collected during the metabolic assessment about the amount and type of clinical nutrition received by the patient during the last day (energy content, protein content, stratifying these values into parenteral and enteral nutrition).

4.4.2.1. Metabolism assessment by indirect calorimetry

Indirect calorimetry was performed using a CARESCAPE E-sCOVX (General Electric Company, United States of America) device using the D-lite(+) measurement module. The study was performed in accordance with ESPEN and manufacturer recommendations. Under these conditions, the following values were recorded: RES per day (kcal/day), respiratory quotient.

4.4.2.2. Metabolism assessment by bioelectrical impedance

Before performing bioelectrical impedance analysis, the patient's weight and height were assessed. The analysis was performed using a portable analyzer

InBody S10 ® (Biospace, Seoul, South Korea). All recommendations provided by ESPEN and the manufacturer were followed during the analysis.

During the study, passive and active impedance and phase angle estimates of 5 compartments at 50 kHz were recorded. Fat-free body mass estimates, automatically provided by the device and indexed by the patient's height (FFMI). When calculating the phase angle, it was taken into account whether the recorded resistances in all compartments fell within the reference values of the regression equations; if not, the corresponding compartment was removed and the average phase angle value was calculated from the estimates of the remaining compartments.

4.4.3. Assessment of amino acid homeostasis

Blood samples were taken to assess amino acid concentrations. Blood samples were taken from three locations in the renal replacement therapy circuit: the collection line (A), the return line (B) and the effluent line (N). The volume of one sample was 3.5 millilitres. Further during the study, the samples were centrifuged, and the serum was separated. The effluent samples were not centrifuged. The serum was frozen at -40 degrees until further analysis at the Vilnius University Life Sciences Centre. It was chosen to analyze the total concentration of all L-amino acids using the calorimetric method.

4.4.3.1. Systemic amino acid concentration

During the study, it was decided to evaluate the total concentration of all L-amino acids. Sample A – that is, the sample taken from the renal replacement therapy circuit collection line – was chosen to evaluate the systemic amino acid concentration.

4.4.3.2. Amino acid removal during renal replacement therapy

To assess amino acid excretion during renal replacement therapy, systemic (A), circulating (V) and effluent (N) amino acid concentrations were used. Two measurements were produced:

- Mass of amino acids lost per day (AA loss). First, the volume of effluent per 24 hours was estimated. Then, the amino acid concentration measured in the wastewater line (N) was used. Knowing the standard molar mass of amino acids (110 daltons), the mass of amino acids lost in grams per kilogram per day was calculated:

$$AA\ loss = AA \left(\frac{mol}{L} \right)_{effluent} \times Volume\ (L)_{effluent} \\ \times Molar\ mass\ (110 \frac{g}{mol})_{amino\ acids}$$

- Instantaneous filtration fraction (AA filtration fraction). It was calculated using the systemic (A) and return blood (V) concentrations. Filtration fraction was calculated according to the formula:

$$Filtration\ fraction\ (\%) = \frac{A \left(\frac{mmol}{L} \right) - V \left(\frac{mmol}{L} \right)}{A \left(\frac{mmol}{L} \right)}$$

4.4.4. Links between metabolism and amino acid homeostasis

Further analysis assessed which metabolic parameters determine systemic amino acid concentrations and AA loss. Relationships with patient clinical parameters, laboratory parameters, comorbidities, and severity indicators were also assessed by performing appropriate regression analyses. The first day of the study, during which all subjects were examined, was selected for analysis.

4.4.4.1. Relationships between metabolic rate and amino acid homeostasis

To assess the relationship between metabolic rate and amino acid homeostasis, correlations between RES obtained by indirect calorimetry, RES indexed by body weight, and systemic amino acid concentrations and losses were assessed. The first day of the study, during which all subjects were examined, was selected for analysis.

4.4.4.2. Relationships between body composition and amino acid homeostasis

To assess the relationship between body composition and amino acid homeostasis, correlations between BIA-derived FFMI and systemic amino acid concentrations, filtration fraction, and losses were assessed. The first study day, during which all subjects were examined, was selected for analysis.

4.4.5. Changes in metabolism and amino acid homeostasis in the first week

In order to assess the changes in metabolism and amino acid homeostasis during the first week of renal replacement therapy, the first, third and seventh day values were compared. The compared values were: RES obtained by indirect calorimetry, FFMI obtained by BIA and systemic concentration of amino acids and daily losses. The values of the introduced clinical diet were also considered: energy content and protein content.

4.4.6. Evaluation of clinical outcomes

4.4.6.1. 30-day mortality assessment

The primary clinical outcome was chosen to assess 30-day mortality during or after treatment in the intensive care unit due to any cause.

4.4.6.2. Identification of factors determining 30-day mortality

A separate analysis was performed to determine the risk factors for 30-day mortality. The analysis included conventional risk factors (comorbidities, severity identifiers, laboratory and radiological test results, clinical indicators) and metabolic measures (RES, FFMI, systemic amino acid concentration, loss and filtration fraction). Data from the first day of the study, during which all subjects were examined, were selected for analysis.

4.4.6.3. Description of functional clinical outcomes

Patients who survived the intensive care treatment phase entered phase IV of the study. Subjects were visited in the ward, data were collected on their muscle strength, endurance, complications experienced, and physical capacity was assessed using the FISS scale. During further analysis, these estimates were linked to metabolic estimates (RES, FFMI, systemic amino acid concentration, loss, and filtration fraction). Data from the first day of the study, during which all subjects were examined, were selected for analysis.

4.4.7. Statistical analysis.

Descriptive statistical methods were used to assess the baseline characteristics of the subjects: frequencies were used to describe proportional variables, means and standard deviations (SD) were used to describe variables of normal distribution, medians and interquartile range (IQR) were used to describe

variables of abnormal distribution. The normality of the distributions was checked using the Kolmogorov-Smirnov test.

To determine the relationships between estimates for normally distributed variables, the Pearson correlation test was used. To assess the differences between two categories, two tests were used: the T test for normally distributed variables, and the Mann – Whitney U test for non-normally distributed variables. To compare the correlation between categorical binary variables, the Chi -square test was used.

In the regression analyses, continuous variables were checked for normality of distribution. All regression analyses were first performed individually for each variable (binary regression analyses if the dependent variable is binary, and linear regression analyses if the dependent variable is continuous), and only statistically significant variables were included in the subsequent multivariate analysis model. Multivariate regression analysis was performed stepwise, with the most significant variable included in the model at each step. Multivariate linear or multivariate binary regression analysis was also performed, depending on the nature of the dependent variable.

Detailed statistical methods are described for each methodology or results section, naming the tests and procedures used. All statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics program, v.25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Results were considered statistically significant when $p \text{ value} < 0.05$.

4.5. Results

4.5.1. Description of the patient population

The study enrolled 60 patients. The study progress is shown in the flow chart (see Figure 10).

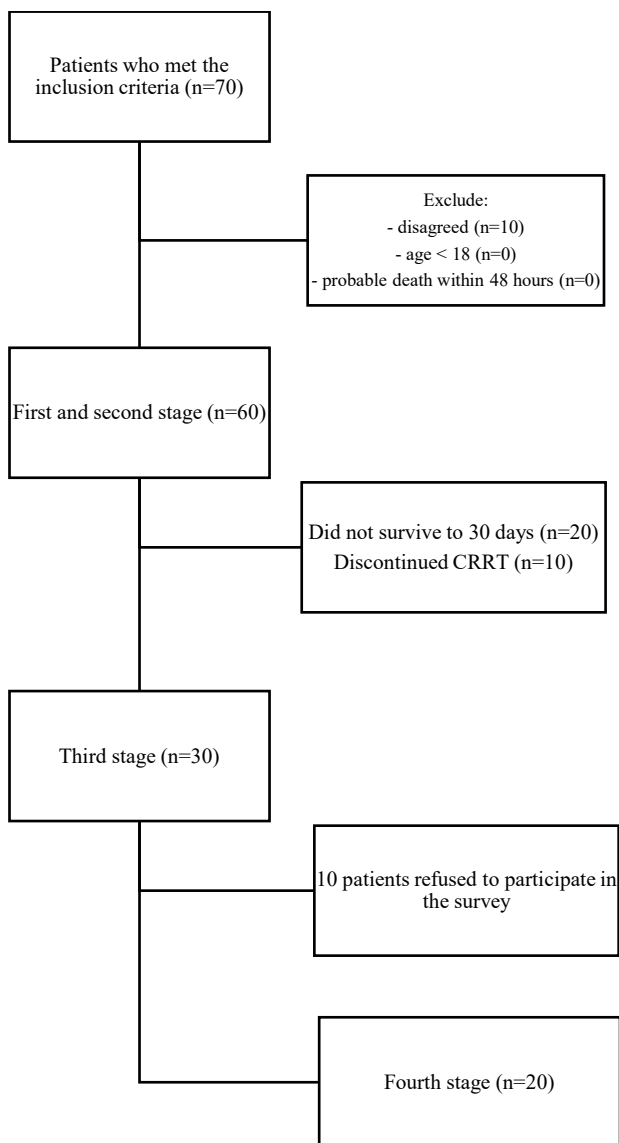


Figure 10. **Research flow chart.**

70 patients met the inclusion criteria, 60 were included. 60 patients participated in the first and second stages, 30 patients in the third, and 21 patients in the fourth.

4.5.1.1. Common variables and condition severity identifiers

Most of the included patients met the criteria for critically ill patients, and the overall descriptive statistics at the time of inclusion are presented in Table 13.

Table 13. **Description of the study sample**

Demographic indicators		
Age		66 ± 12.91
Gender	Man	26 (43.3%)
	Woman	34 (56.7%)
Comorbidities		
Primary arterial hypertension		47 (78.3%)
Heart failure		33 (55.0%)
Chronic obstructive pulmonary disease		1 (1.7%)
Diabetes mellitus		15 (25.0%)
Chronic kidney disease		19 (31.7%)
Clinical parameters		
Mean arterial pressure (mmHG)		75.1 ±12.0
Oxygen saturation (%)		96.5 ±2.9
Temperature (degrees)		36.2 ±1.4
Heart rate		85.5 ±19.9
Vasopressor treatment is used		58 (96.7%)
Average noradrenaline dose (µg/kg/min)		0.23 [0.1-0.39]
Condition severity criteria		
SOFA		12.25 ± 3.61
APACHE II		22.98 ± 7.87
SAPS II		51.59 ± 15.51
Laboratory test estimates		
Arterial pH (units)		7.32 ±0.12
Hemoglobin (g/L)		105.8 ±20.7
Lactate (mmol /L)		2.1 [1.5-2.88]
Sodium (mmol /L)		137.5 ±5.2
Potassium (mmol /L)		4.36 ±0.74
C-reactive protein (mg/L)		154.1 [108.5-248.4]
Procalcitonin (ng / mL)		4.63 [1.95-16.71]
Leukocytes (10 ⁹ /L)		13.17 [9.3-17.21]
Creatinine (mcg /ml)		207 [162.5-311.5]
Urea (mmol /L)		17.55 [11.5-26.70]
Bilirubin (µmol /L)		28.8 [16.9-68.9]
Parameters of artificial lung ventilation		
PEEP value (cm H2O)		9.33 ±3.45
FiO2 value (%)		55.2 ±17.56
PaO2/FiO2 ratio		195.6 [134.9-265.8]

Disease profile and course		
Therapeutic profile*:		32 (53.3)
Cardiological		5 (15.6)
Pulmonological		11 (34.4)
Gastroenterological		8 (25.0)
Neurological		3 (5.0)
Nephrological		1 (3.3)
Hematological		2 (3.3)
Traumatic		2 (3.3)
Surgical profile*:		28 (46.7)
Traumatic		4 (6.7)
Abdominal surgery		7 (11.7)
Cardiac surgery		14 (23.3)
Angiosurgery		3 (5.0)
Days in hospital before admission to ICU		6 [2-11]

Table 13. Abbreviations: SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS - Simplified Acute Physiology Score, CVVHD – continuous venovenous hemodialysis, CVVH – continuous venovenous hemofiltration, CVVHDF – continuous venovenous hemodiafiltration, ICU – intensive care unit

4.5.1.2. Parameters of renal replacement therapy

Patients spent an average of up to 6 days in the hospital before being admitted to the ICU. After being admitted to the ICU, an average of 2 days passed before the start of renal replacement therapy. Creatinine and urea concentrations at the start of ICU are not high, the most common reason for starting ICU is fluid overload. This is an expected result when evaluating modern practice in initiating ICU. Initial parameters of continuous ICU are presented in Table 14. Initial dose – 29.92 ml/kg/h – an expected result that meets the recommendations. CVVHD was most often chosen, CVVHDF less often, and CVVH least often. Significant differences were observed in the initial ICU dose related to the type of ICU: CVVHD (27.90 ± 6.38 ml/kg/h), CVVHDF (34.55 ± 10.87 ml/kg/h), CVVH (26.26 ± 8.04 ml/kg/h), p- value 0.012. These differences were due to the established tradition at the study centre, where CVVHDF was chosen to administer a higher dose of PIT. This discrepancy was considered in subsequent analyses.

Table 14. Renal replacement therapy parameters

Initial dose (ml/kg/h)		29.92 ± 8.82
PIT begins upon entry into the ITS		2.0 [1.0-5.75]
Type	CVVHD	33 (55%)
	CVVH	7 (11.7%)
	CVVHDF	20 (33.3%)

Table 14. Abbreviations: CVVHD – continuous venovenous hemodialysis, CVVH – continuous venovenous hemofiltration, CVVHDF – continuous venovenous hemodiafiltration, RRT – renal replacement therapy, ICU – intensive care unit

4.5.2. Metabolism assessment.

4.5.2.1. Metabolism assessment by indirect calorimetry

Indirect calorimetry was successfully performed in 59 out of 60 patients, one study could not be performed due to too high FiO₂ during the study. The average energy expenditure was 1560 ± 517 kcal/day, indexed by body weight – 18.13 ± 5.32 kcal/kg/day. Basal energy expenditure was calculated according to the Harris – Benedict equation – 1629 ± 311 kcal/day, the ratio between the RES measured during calorimetry and calculated according to the Harris – Benedict equation – 0.97 ± 0.26, indicating a slightly slower metabolism. It was also estimated that both measurements are related to each other by linear dependence (R = 0.584, Beta = 0.963, CI95%: 0.608-1.318, p < 0.001). The measured respiratory coefficient is 0.76 ± 0.15, somewhat lower and could indicate a metabolism that occurs mainly using proteins and fats.

4.5.2.2. Metabolism assessment by bioelectrical impedance

Bioelectrical impedance analysis was successfully performed in 59 out of 60 patients, one could not be analyzed due to a previous amputation of one leg. Body composition analysis determined an average fat-free body mass index of 22.67 kg/m² (see Table 15). This index significantly exceeds the ESPEN cut-off point for diagnosing malnutrition (15 kg/m² for women and 17 kg/m² for men). Since the FFMI norm is different for men and women, it was chosen to standardize the FFMI estimates separately by gender and divide them into four percentile groups, thus categorizing the variable and preparing it for analysis. The amount of water in the patient's compartments was also assessed,

and the oedema index, which evaluates the ratio between extracellular and total water, was calculated; it was 0.42, exceeding the norm of 0.38-0.40 and indicating tissue edema. This is a likely result, given that these patients were mostly treated with PIT due to fluid overload. The last parameter analyzed during BIA was the phase angle. Its average value was 3.83 ± 1.11 degrees. This is an extremely low value, indicating either poor cell membrane condition or general tissue swelling.

Table 15. Bioelectrical impedance results

Height (cm)	170.87 ± 17.75
Weight (kg)	88.70 ± 22.38
NR-BMI (kg/m ²)	22.67 ± 3.74
Extracellular water	21.34 ± 4.62
Intracellular water	29.61 ± 5.89
Common water	50.26 ± 11.33
Phase angle	3.83 ± 1.11

Table 15. Abbreviations: FFMI – fat free mass index

4.5.3. Assessment of amino acid homeostasis

Amino acid concentrations were successfully assessed in 58 patients (1 patient's systemic concentration and 1 patient's return concentration samples were outside the calibration curve of the measuring instrument).

4.5.3.1. Systemic amino acid concentration

The systemic amino acid concentration was determined to be 2.14 ± 1.01 mmol /L. After performing a more detailed descriptive analysis of the variable, it was determined that the variable can be assessed as having both uniform and non-uniform distribution: median - 1.84 [1.38-2.98], there is a slight shift to the left (asymmetry coefficient - 0.609), Kolmogorov-Smirnov test p-value - 0.04, the histogram of the variable is depicted in Figure 12. In the presence of only slight asymmetry in the distribution of the variable, it was decided to further analyze the variable as uniformly distributed.

4.5.3.2. Amino acid removal during renal replacement therapy

Amino acid concentrations were measured in the effluent (N) and return blood (V) lines, with concentrations of 2.15 ± 1.37 mmol /L and 1.70 ± 0.91 mmol /L, respectively. The slightly higher concentration recorded in the effluent than in the systemic effluent can be explained by the difference in concentration due to the volume disproportion between the flowing blood and

the formed effluent, approximately 6000 ml of blood per hour and 2200 ml of effluent per hour, respectively. A strong correlation was observed between the systemic amino acid concentration (A) and the amino acid concentration in the effluent (N) ($R=0.772$, $Beta=1.073$ CI95%: 0.837-1.310 $p<0.001$). When evaluating the instantaneous filtration fraction, it was determined to be $21.81 \pm 16.87\%$.

When assessing the amount of amino acids lost, it was determined that the average loss was 14.50 ± 9.63 grams per day. In order to determine what determines this loss most, whether systemic concentration or PIT device settings, the influence of these factors was assessed using linear regression analysis. The type of renal replacement therapy was not assessed due to the previously described correlation between PIT type and dose size, and only dialysis dose and filtration fraction were assessed. The results of the analysis show that there is no correlation between PIT dose ($B=0.134$, $Beta=0.145$ CI95%:(-)0.141-0.431, $p=0.314$) and filtration fraction ($R=0.013$, $Beta=-0.73$ CI95%: (-)16.02-14.56, $p=0.924$), the largest amount of amino acid loss is determined by systemic concentration ($R=0.686$, $Beta=6.69$ CI95%: 4.79-8.59, $p<0.001$). This is a plausible, but rather controversial result, which is described in more detail in the discussion of the results section.

4.5.4. Links between metabolism and amino acid homeostasis

4.5.4.1. Relationships between RES and serum amino acid concentrations and excretion

The indexed RES value, 18.13 ± 5.32 kcal/kg/day, and two variables indicating amino acid homeostasis were used during the assessment: systemic concentration 2.14 ± 1.01 mmol/L and daily loss 14.50 ± 9.63 g/day. Linear regression analysis did not reveal any associations between RES and AR loss ($R=0.105$, $Beta=0.187$ CI95%: (-)0.29-(-)0.67, $p=0.438$), nor between RES and systemic AR concentration ($R=0.146$, $Beta=0.027$ CI95%: (-)0.02-0.07, $p=0.273$). Similarly, no associations were found using the categorized variable of systemic amino acid concentration by percentile values ($p=0.153$).

5.4.2. Relationships between BIA readings and serum amino acid concentrations and excretion

The FFMI value, 18.13 ± 5.32 kcal/kg/day, and two variables indicating amino acid homeostasis were used during the assessment: systemic concentration 2.14 ± 1.01 mmol/L and daily loss 14.50 ± 9.63 g/day. Linear regression analysis revealed a correlation between FFMI and both indicators indicating

amino acid homeostasis: AR loss ($R=0.42$, $Beta=1.08$ CI95%: 0.43-1.73, $p=0.02$) and systemic AR concentration ($R=0.313$, $Beta=0.08$ CI95%: 0.1-0.15, $p=0.02$)

In order to assess whether the relationship between FFMI and the amount of amino acids excreted is independent of other factors, a multivariate regression analysis was additionally performed. During the analysis, standard variables that may determine a lower amount of muscle and amino acids were included in the analysis: concomitant diseases, laboratory test results, results of metabolic determinants, systemic concentration of amino acids, type and dose of renal replacement therapy. Table 17 shows only the regression coefficients of statistically significantly related indicators. In the univariate analysis, the amount of amino acids lost was significantly increased by the FFMI value, type of dialysis (CVVHDF) and increasing systemic amino acid concentration, and decreased by increasing pH value. In the multivariate analysis, the independent variables were: systemic amino acid concentration, type of CVVHDF dialysis and FFMI value. As the estimates of all three variables increase, the amount of amino acids lost also increases (see Table 17).

Table 17. Regression analysis of factors determining the amount of amino acids lost

	Univariate analysis			
	B	Exp(B)	95% CI	P-value
FFMI (kg/m ²)	1.08	0.42	0.43-1.73	0.002
Dialysis dose (ml/kg/hr)				0.314
Dialysis type (CVVHD)	(-)5.69	(-)0.30	(-)10.60- (-)0.79	0.024
Dialysis type (CVVHF)	(-)0.97	(-)0.12	(-)3.08 -1.15	0.363
Dialysis type (CVVHDF)	7.89	0.40	3.00-12.77	0.002
aPH (units)	(-)24.48	(-)0.30	(-)45.48- (-)3.47	0.023
	Multivariate analysis			
	B	Exp(B)	95% CI for B	P-value
Systemic AA conc. (mmol/L)	5.72	0.58	3.97-7.48	<0.001
Dialysis type (CVVHDF)	7.78	0.39	4.36-11.20	<0.001
FFMI (kg/m ²)	0.47	0.18	0.01-0.93	0.014
aPH				ns
Dialysis type (CVVHD)				ns
Dialysis dose (ml/kg/hr)				no

Table 17. Abbreviations: NR-BMI – fat-free body mass, CVVHD – continuous venovenous hemodialysis, CVVH – continuous venovenous hemofiltration, CVVHDF – continuous venovenous hemodiafiltration.

4.5.5. Changes in metabolism and amino acid homeostasis in the first week

During the study, the number of patients decreased from 60 patients enrolled on day 1 to 48 on day 3 and 35 on day 7. Therefore, to assess changes in metabolism and amino acid homeostasis during the first week, it was chosen to compare the first and third days of treatment. The comparison was made by separately comparing changes in systemic amino acid concentrations, indirect calorimetry data, bioelectrical impedance data, clinical nutritional assessments, severity identifiers and laboratory tests. After these comparisons of the first and third days of treatment, regression analysis was performed separately to describe the factors determining the systemic amino acid concentrations on days 1 and 3. The indicators for days 4-7 are also described, but comparative tests were not performed due to an insufficient sample of subjects.

4.5.5.1. Differences in amino acid homeostasis, metabolism and other parameters between the first and third day

After evaluating the data of 48 patients, it was found that the concentration of amino acids increased from the first to the third day by 2.14 ± 1.84 mmol/L to 2.95 ± 2.51 mmol/L (Difference: -0.54 CI95% (-)1.03 - (-)0.062 $p=0.028$). An increase in the loss of amino acids was also observed, from 16.95 ± 9.76 g/day to 15.61 ± 21.09 g/day (Difference: -8.55 CI95%: (-)15.05 - (-) 2.05, $p=0.012$). The graphs shown in Figure 16 show the differences in the systemic amino acid concentration (Y) and loss (Y) on the first and third days of the study.

Differences in indirect calorimetry estimates between the first and third days. There were no differences in energy expenditure (18.61 ± 5.85 vs. 19.94 ± 6.27 $p=0.333$) and respiratory quotient estimates between the first and third days (0.78 ± 0.17 vs. 0.80 ± 0.15 $p=0.087$).

Differences in bioelectrical impedance estimates between the first and third day. Comparing the bioelectrical impedance estimates of the first and third day, an increase in total water content was found (50.57 ± 11.74 vs. 52.75 ± 10.52 $p=0.017$).

Differences in renal replacement therapy indicators between the first and third days. No changes were observed in renal replacement therapy settings and indicators when comparing the first and third days, the dose remained stable (31.51 ± 9.36 vs. 31.44 ± 9.12 , $p=0.940$), and the types of RRT did not change.

Differences in clinical nutrition indicators between the first and third days. When comparing the first and third days, significant differences were

observed in the application of clinical nutrition. Increased protein intake (0.38 ± 0.42 vs. 0.72 ± 0.62 , $p=0.001$ g/kg/day) and calorie intake (11.08 ± 7.67 vs. 11.09 ± 7.68 , $p=0.036$ kcal/kg/day) were observed. When assessing calorie intake, a statistically significant change is clinically insignificant due to the small difference in means.

4.5.5.2. Regression analysis of factors determining systemic concentrations of amino acids on the first and third days

All factors that could determine amino acid concentrations on the first day were included in the regression analysis. The following factors were significant in the univariate analysis: chronic kidney disease, SOFA score, leukocytosis; estimates obtained from BIA - intracellular, extracellular, total water content and FFMI; there were no related indicators from estimates obtained from indirect calorimetry; from CRRT estimates - the amount of amino acid losses; from clinical nutrition estimates - there were no indicators (see Table 18). These indicators were included in further multivariate analysis. Due to the high intercorrelation of the estimates obtained from BIA, it was chosen to include only one indicator - the best correlation coefficient with the systemic concentration of amino acids - total water content ($R = 0.39$, $R^2 = 0.149$, $p = 0.04$). Thus, the regression model obtained during the multivariate analysis is balanced and accurate ($R=0.744$ $R^2= 0.526$ $p 0.009$). The following indicators with an independent effect were identified during it:

- leukocytosis, with a one-unit ($1 \cdot 10^9/L$) increase in leukocytosis increasing the amino acid concentration by more than 0.05 mmol/L,
- amount of AA lost through CRRT, reducing the loss by one unit (0.1g/kg/day) increases the amino acid concentration by 0.46mmol/L
- the total amount of water that increases the amino acid concentration by more than 0.02 mmol/L per 1 liter.

Table 18. Regression analysis of factors determining systemic amino acid concentrations on the first day

Factors	B	Exp(B)	95% CI	P-value	B	Exp(B)	95% CI	P-value
Univariate analysis					Multivariate analysis			
Laboratory data								
Leukocyte concentration, ($1 \times 10^9/L$)	0.053	0.383	0.019-0.087	0.003	0.048	0.365	0.022-0.073	<0.001
Bioelectrical impedance analysis								
Total body water (L)	0.034	0.386	0.012-0.057	0.004	0.023	0.271	0.006-0.041	<0.001
FFMI (kg/m ²)	0.084	0.313	0.014-0.155	0.02	no			
Renal replacement therapy indicators								
Amino acid loss during CRRT (g/kg/day)	5,856	0.615	3,848-7,863	<0.001	4,655	0.965	2,716-6,593	<0.001

Table 18. Abbreviations: FFMI– fat-free body mass index, CRRT – renal replacement therapy, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment scale, ni – not included, ns – not statistically significant. * - reference category CVVH.

The regression analysis on the third day included the same factors as the regression analysis on the first day. The following factors were significant in the univariate analysis: glucose concentration, amino acid losses during CRRT, clinical nutrition estimates (enteral and parenteral protein intake, total protein intake, parenteral calories) (see Table 19). These indicators were included in the subsequent multivariate analysis. The regression model obtained during the multivariate analysis was balanced and accurate ($R=0.872$, $R^2=0.736$, $p<0.001$). The following indicators with an independent effect were identified:

- the amount of AR lost during PIT, reducing the loss by one unit (0.1g/kg/day) increases the amino acid concentration by 0.48mmol/L
- the amount of parenteral protein that increases by one unit (0.1 g/kg/day) increases amino acid concentrations by more than 0.55 mmol/L

Table 19. Regression analysis of factors determining systemic amino acid concentrations on the third day

Factors	B	Exp(B)	95% CI	P-value	B	Exp(B)	95% CI	P-value
Univariate analysis					Multivariate analysis			
Laboratory tests								
Glucose concentration (mmol /L)	-0.487	0.393	-0.911 -0.062	0.026	ns			
Renal replacement therapy indicators								
Amino acid loss during CRRT (g/kg/day)	6,180	0.709	3.889-8.471	<0.001	4.801	0.549	2.749-6.853	<0.001
Clinical nutrition								
Enteric proteins (g/kg/day)	2,098	0.427	0.473-3.723	0.013	ns			
Parenteral protein (g/kg/day)	4,914	0.590	2.451-7.377	<0.001	5.456	0.563	0.182-7.730	<0.001
Total protein (g/kg/day)	1,791	0.532	0.746-2.835	0.001	ns			
Parenteral calories (kilocalories/kg/day)	0.162	0.478	0.053-0.271	0.005	ns			

Table 19. Abbreviations: ni – not included, ns – not statistically significant. * - not included in the analysis, because all estimates fell into one group, ** - reference category CVVH.

4.5.5.3. Descriptive statistics for 4-7 day data

On days four to seven, the patients' amino acid homeostasis was consistent with the expected changes observed in the first week.

When assessing systemic amino acid concentrations, an increase is observed throughout the week. However, due to the small number of subjects, greater dispersion occurs in the last days and the trend becomes uneven.

When assessing the loss of essential amino acids, not only is its decrease observed in the first week, but also a large scatter of data from day 4. The value of protein intake obtained during the regression analysis on the third day was also additionally assessed, and it is observed that more and more protein is being ingested during the week.

4.5.6. Evaluation of clinical outcomes

4.5.6.1. 30-day mortality assessment

The 30-day mortality rate of patients was 50% (n=30). This mortality rate is expected when compared with the APACHE II predicted mortality rate (46%, standardized value 1.09), the SOFA predicted mortality rate (50%, standardized value 1.0) and the SAPS II predicted mortality rate (50%, standardized value 1.0).

4.5.6.2. Identification of factors determining 30-day mortality

Influence of metabolism and amino acid homeostasis

To assess whether there are differences in the indicators confirming the metabolism and amino acid homeostasis of surviving and deceased patients, the first day data were selected. Of these, indirect calorimetry data (RES, respiratory quotient), bioelectrical impedance data (FFMI, intracellular, intracellular and total water levels, phase angle), the amount of amino acid losses and systemic AR concentration, glucose concentration (see Table 20). It was found that the surviving patients had a higher average RES (19.79 ± 5.55 vs. 10.04 ± 3.97 , $p = 0.013$), a higher average systemic amino acid concentration (2.40 ± 1.06 vs. 1.87 ± 0.90 , $p = 0.040$) and a lower average glucose concentration (7.89 ± 1.90 vs. 10.04 ± 3.97 , $p = 0.010$). These factors are included in the regression analysis.

Table 20. Comparison of overall, deceased and survivor groups: metabolic factors

	General group (n=60)	Survivors (n=30, 50%)	Non-survivors (n=30, 50%)	P-value
	Mean ±SD, Median [IQR], number (%)			
Indirect calorimetry				
Energy consumption/ kilograms	18.13 ±5.32	19.79 ±5.55	10.04 ±3.97	0.013
Amino acids				
Systemic concentration (mmol/L)	2.14 ±1.01	2.40 ±1.06	1.87 ±0.90	0.040
Glucose				
Average daily glucose (mmol/L)	8.94 ±3.26	7.89 ±1.90	10.04 ±3.97	0.010

Table 20. Abbreviations: SD – standard deviation, IQR – interquartile range, n – number.

The influence of general factors

The study aimed to assess not only the influence of metabolic and amino acid homeostasis scores on 30-day mortality, but also standard mortality risk factors were assessed: comorbidities, clinical and laboratory tests, severity identifiers and other factors. All data were collected on the first day of the study. The distribution of mean values is presented in Table 21. The following indicators differed significantly: in surviving patients - higher oxygen saturation (97.30 ± 1.7 vs. 95.8 ± 3.5 , $p = 0.046$), higher aPH (7.35 ± 0.11 vs. 7.28 ± 0.11 , $p = 0.019$); higher mortality among non-surgical patients (9/32 (30.0%) vs. 23/28 (76.7%) $p = 0.001$). These indicators were included in the regression analysis.

Table 21. Comparison of the overall, deceased and survivor groups: common factors

	General group (n=60)	Survivors (n=30, 50%)	Non-survivors (n=30, 50%)	P-value
	Mean ±SD, Median [IQR], number (%)			
Clinical indicators				
Oxygen saturation (%)	96.5 ±2.9	97.30 ±1.7	95.8 ±3.5	0.046
Laboratory indicators				
Arterial pH (units)	7.32 ±0.12	7.35 ±0.11	7.28 ±0.11	0.019

	General group (n=60)	Survivors (n=30, 50%)	Non-survivors (n=30, 50%)	P-value
	Mean ±SD, Median [IQR], number (%)			
Condition severity identifiers				
Primary pathology group				
Non-surgical profile:	32 (53.3)	9 (30.0)	23 (76.7)	0.001
Surgical profile:	28 (46.7)	7 (23.3)	21 (70.0)	0.001

Table 21. Abbreviations: SN – standard deviation, IQR – interquartile range, n – number.

Final regression analysis of all factors

A single action of the selected factors was performed. analysis. Significant variables were included in the multivariate stepwise regression analysis. In the univariate analysis, oxygen saturation was removed due to statistical insignificance, other factors significantly increased the risk of mortality (see Table 22). In the multivariate analysis, the following independent risk factors for mortality were identified: therapeutic patient profile (OR=10.462, CI95%: 2.591-42.246, p=0.001), higher energy intake (OR=0.852, CI95%: 0.741-0.979, p=0.024) and higher glucose concentration (OR=1.360, CI95%: 1.013-1.824, p=0.041).

Table 22. **Final stage of regression analysis of mortality risk factors**

Single-action analysis				
	B	Exp(B)	95% CI	P-value
Univariate analysis				
General factors				
Non-surgical profile	2.037	7.667	2.424-24.245	0.001
Arterial pH (units)	-5.660	0.003	0.300-0.487	0.025
Oxygen saturation (%)	-0.234	0.792	0.623-1.007	0.057
Metabolic factors				
Energy intake (kilocalories/day/kg)	-0.138	0.871	0.776-0.979	0.020
Glucose concentration (mmol/L)	0.254	1.290	1.044-1.594	0.019
Systemic amino acid concentration (mmol/L)	-0.569	0.566	0.324-0.989	0.046
Multivariate analysis				
	B	Exp(B)	95% CI	P-value
General factors				
Non-surgical profile	2.348	10.462	2.591-42.246	0.001
Arterial pH (units)	n.s.			0.415

Metabolic indicators				
Energy intake (kilocalories /day/kg)	-0.160	0.852	0.741-0.979	0.024
Glucose concentration (mmol/L)	0.307	1,360	1.013-1.824	0.041
Systemic amino acid concentration (mmol/L)	n.s.			0.119

Table 22. Abbreviations: Abbreviations: ni – not included, ns – not statistically significant.

4.5.6.3. Description of functional clinical outcomes

The FISS-ICU scale, which describes the functional capacity of patients after the completion of the ICU treatment phase, the MRC scale, which assesses muscle strength, the 6-minute walk test, and the assessment of hand strength with a dynamometer were used to assess long-term clinical outcomes. The scale was assessed within 30 days from the day of discharge from the ICU. The number of surviving patients was 30, and the study was successfully performed in 20 patients. Due to the small sample size, only descriptive statistics were used. The results are presented in Table 23.

Table 23. Long-term clinical outcomes of patients

	Median [CPI]	Estimated range
Fragility score (score)	7 [5-7]	1-9 points
Muscle strength (score)	48 [37.25-56.75]	0-60 points
6-minute walk test:		
not started	1 (5%)	
<150m	16 (80%)	
150-425m	2 (10%)	
>425m	1 (5%)	
FISS scale score (score)	28.5 [10.50-31.75]	0-35 points
Hand strength (kg)	6.75 [3.50-14.63]	

Table 23. The table presents average estimates and reference values.

5. DEVELOPMENT OF ELECTROCHEMICAL BIOSENSOR TECHNOLOGY FOR AMINO ACID DETECTION

To fulfil the fifth task of the doctoral thesis, participation in the development of an electrochemical biosensor diagnostic platform was carried out. The technological part of the project was led by VU GMC biochemists (leader D. Ratautas, working group in the project "Biosensor platform for fast, cheap and accurate determination of amino acid concentrations for patients undergoing renal replacement therapy" (No. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005)). Their goal

was to create an electrochemical biosensor capable of quickly, cheaply and accurately determining amino acid concentrations from various biological media. The goal of the clinical part of the project was to adapt such a biosensor for the needs of renal replacement therapy: to track the amounts of lost amino acids, combine the results obtained with the amount of lost urea and individualize the application of renal replacement therapy.

5.1. Development and development of an electrochemical biosensor platform under laboratory conditions

Biochemical studies and experiments were performed at VU GMC. This stage of biosensor development involved the provision of biological material, blood serum samples from patients undergoing PIT. The final product of this stage is enzymatic electrodes, which are made using L-amino acid oxidase and L-glutamate oxidase, a new type of electroactive surfaces and optimized measurement algorithms. The most effective biosensor was applied in the amino acid measurement platform system, achieving extremely good results, high stability and high sensitivity in determining total amino acids (detection limits reach 0.0005 mM and 0.0002 mM, respectively) (71) .

5.2. Development and development of an amino acid biosensor platform in clinical settings

To create a working diagnostic platform, the biosensor developed by VU GMC was integrated into a sample processing circuit, prepared for the introduction of blood samples in real clinical conditions. Also, a previously developed urea biosensor made on the same principle was additionally integrated into this platform. The resulting platform was further developed in laboratory and clinical conditions.

To adapt the platform for clinical diagnostics, a sampling scheme for renal replacement therapy was provided, which is presented in Figure 19. Samples are taken from the incoming line (systemic amino acid /urea concentration) and from the effluent (concentration to monitor the amount of amino acid/urea lost) according to the scheme.

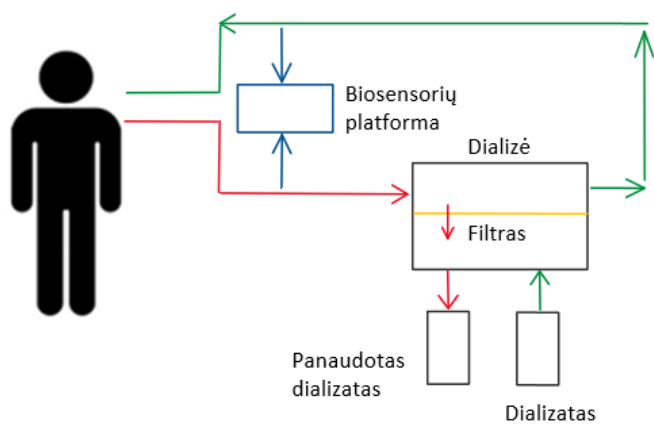


Figure 19. **Biosensor platform concept**

The first part of the figure demonstrates the concept of the biosensor platform: its access points should be located in the withdrawal line and return line of the renal replacement therapy circuit, which would allow continuous monitoring of the patient's condition. The second part of the figure demonstrates the manufactured prototype of the platform, ready for further development in clinical conditions.

This biosensor platform was used in one of the patients included in the previously described biomedical study. The clinical data of the study patient did not differ significantly from the clinical data of the entire study sample. The main differences - the study patient was younger (39 years) than the general population (66.00 ± 12.91 years), and in a more severe condition (APACHE II 26.2 vs. 22.98 ± 7.87). The adjusted dialysis dose was 24.6 ml/kg/hr, CRRT type was CVVHD.

Using the platform, measurements were successfully recorded: amino acid filtration fraction 23.33% (vs. $21.81 \pm 16.87\%$ in the general population),

systemic amino acid concentration 1.5 mmol/L (vs. 2.14 ± 1.84 mmol/L in the general population), daily loss – 10.78 g/day (vs. 14.73 ± 9.83 g/day in the general population). When assessing urea changes: filtration fraction 5.24%, however, when assessing its concentration on the day when the biosensor platform was applied and the day after – a 37.9% decrease. It is likely that with low urea values and a small absolute change in it during a short interval of renal replacement therapy, a measurement error is observed.

During the study, many issues were encountered, such as how to connect the automated analyser to the CRRT circuit, ensure blood movement, anticoagulation, safe doses, and antiseptic. These issues are further addressed in the process of developing and testing the biosensor platform.

6. CONCLUSIONS

During the doctoral studies, an analysis of the scientific literature was performed, which allowed to describe the raised issues of metabolism and amino acid homeostasis in critically ill patients during renal replacement therapy. A prospective observational study was organized and successfully completed, during which critically ill patients undergoing renal replacement therapy were examined. During the study, the patients' metabolism, amino acid homeostasis, the effect of renal replacement therapy, and clinical outcomes were evaluated. The results of the study allow us to answer the raised tasks:

6. A sample of critically ill patients undergoing renal replacement therapy with a high risk of mortality was successfully formed. The study included 60 patients; a sample size sufficient to answer the further questions raised.
7. Metabolism in critical conditions was successfully assessed using indirect calorimetry, bioelectrical impedance, and other laboratory parameters. The study patients were found to be mildly hypocatabolic, with lower fat free mass index and stress hyperglycaemia.
8. Systemic amino acid concentrations and amino acid losses during renal replacement therapy were successfully assessed. It was found that the subjects had low systemic amino acid concentrations and significant amino acid losses. Higher systemic amino acid concentrations were associated with higher amino acid losses during renal replacement therapy, severity of the condition, higher edema index, and more intensive clinical nutrition. Higher amino acid losses were mainly determined by higher systemic amino acid concentrations but were also

influenced by more intensive replacement therapy settings and higher fat free body mass.

9. Amino acid losses were not associated with clinical outcomes, but the study described an association between systemic amino acid concentrations and 30-day mortality in intensive care patients. It was found that mortality was higher as systemic amino acid concentrations decreased. The independent effect of this association became statistically insignificant after adjusting for glucose and energy intake estimates.
10. This research involved the development of a new and unique biosensor platform for renal replacement therapy, which integrates amino acid and urea biosensors.

10. MOKSLINĖS IR KŪRYBINĖS VEIKLOS APRAŠYMAS

Išsilavinimas

Data 2010 metai
Kvalifikacija Vidurinis išsilavinimas
Mokymo įstaiga Vilniaus Salomėjos Nėries gimnazija, Vilnius, Lietuva

Data 2016/09/01 – 2020/06/22
Kvalifikacija Rezidentūros studijos, anestezilogija – reanimatologija
Universitetas Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas

Data 01/09/2010 – 20/06/2016
Kvalifikacija Magistro diplomas, medicina
Universitetas Vilniaus Universitetas, Medicinos fakultetas

Kvalifikacijos tobulinimas

Geros klinikinės praktikos mokymai: 2019-10-14, Vilnius
Universiteto Santaros klinikos, Biomedicininų tyrimų sk.,
Sertifikato Nr.: 2019-0008.

EACTA Thoracic exchange training programme in Hospital
Clinic Barcelona, 2019m. gruodžio mėnėsis (2sav.)

EACTA Critical Care exchange training programme in
Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, 2020 metų
kovo mėnėsis (2sav.)

ESICM LIVES 2019 Berlynas, rugsėjo 28 – spalio 2,
„Master class: Practical aspects of RRT in ICU patients“

DESAIC (*Diplomate of European Society of
Anaesthesiology and Intensive Care*) diplomatas nuo 2021
Lapkričio 2d.

2021 Rugsjūčio 31 – rugsėjo 3, 40th International
Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine“
Pre-course „Hemodynamic monitoring“

„ESCIM NEXT Fellowship Programme - ARDS
Management“ Berlyne, Vokietijoje (Charite
Universitätsmedizin Berlin) – 26-30 rugsėjo, 2022

**Dalyvavimo
biomedicininuose
tyrimuose patirtis**

„27th ESPEN Course in Clinical Nutrition and Metabolism“, Hradec Kralove, Čekija, Spalio 9-15, 2022

ESICM LIVES 2022 Paryžius, Spalio 22-25 „Adult VA/VV ECMO simulation workshop“

ESICM LIVES 2022 Paryžius, Spalio 22-23 „The pre-congress course: Advanced bedside monitoring in acute respiratory system failure“

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto mokymai „Etapinių kompetencijų diegimo koncepcija“, lapkričio 8 – gruodžio 9, 2022 metai.

ESICM LIVES 2023 Milanai, Spalio 21-25, „The ESICM Advanced Master Course in ARF & Mechanical Ventilation“

ESICM LIVES 2024 Barselona, Spalio 05-09, „The ESICM Advanced Course in ARF & MV“

Jaunesnysis mokslo darbuotojas projekte „Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam amino rūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija“ (Nr. 01.2.2-LMT-K-718-03-0005), VRBTEK leidimo numeris 2021/2-1306-784

Tyrėjas tyrime: „Ligoninių, sergančių COVID infekcija ir hospitalizuotų Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikose, klinikinės eigos bei medicininės priežiūros tyrimas“, VRBTEK leidimo nr. 2020/6-1233-718

Tyrėjas tyrime: „Spontaniškai kvėpuojančių kritinės būklės pacientų kvėpavimo darbas: įvertinimo metodai ir klinikinė reikšmė“, VRBTEK leidimo nr. 2023/10-1549-1004

11. LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Bruyneel A, Larcin L, Martins D, Van Den Bulcke J, Leclercq P, Pirson M. Cost comparisons and factors related to cost per stay in intensive care units in Belgium. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 18];23(1):1–10. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-023-09926-2>
2. Reardon PM, Fernando SM, Van Katwyk S, Thavorn K, Kobewka D, Tanuseputro P, et al. Characteristics, Outcomes, and Cost Patterns of High-Cost Patients in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 18];2018:5452683. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6139208/>
3. Detsky ME, Harhay MO, Bayard DF, Delman AM, Buehler AE, Kent SA, et al. Six-month morbidity and mortality among intensive care unit patients receiving life-sustaining therapy: A prospective cohort study. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Jan 18];14(10):1562–70. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5718567/>
4. Melaku EE, Urgie BM, Dessie F, Seid A, Abebe Z, Tefera AS. Determinants of Mortality of Patients Admitted to the Intensive Care Unit at Debre Berhan Comprehensive Specialized Hospital: A Retrospective Cohort Study. *Patient Relat Outcome Meas* [Internet]. 2024 Feb [cited 2025 Jan 18];15:61. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10895994/>
5. Gonçalves-Pereira J, Oliveira A, Vieira T, Rodrigues AR, Pinto MJ, Pipa S, et al. Critically ill patient mortality by age: long-term follow-up (CIMbA-LT). *Ann Intensive Care* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 18];13(1):1–10. Available from: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-023-01102-3>
6. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Oct 22];38(1):48–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348463/>
7. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: Intensive care unit acquired weakness [Internet]. Vol. 19, *Critical Care*. BioMed Central Ltd.; 2015 [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26242743/>
8. Friedrich O, Reid MB, Van Den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G,

- Rich MM, et al. The sick and the weak: Neuropathies/ myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2020 Oct 22];95(3):1025–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133937/>
9. Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2013 [cited 2020 Oct 22];310(15):1591–600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108501/>
 10. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care* [Internet]. 2013 Sep 19 [cited 2020 Oct 22];17(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24050662/>
 11. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 Aug 24 [cited 2020 Oct 22];41(8):1411–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162677/>
 12. Hoste EAJ, Kellum JA. Incidence, Classification, and Outcomes of Acute Kidney Injury. In: *Acute Kidney Injury*. KARGER; 2007. p. 32–8.
 13. dos Santos RP, Carvalho ARS, Peres LAB, Ronco C, Macedo E. An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(8):1094–101.
 14. Griffin BR, Liu KD, Teixeira JP. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Jan 7];75(3):435–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982214/>
 15. Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2020 Oct 22];195(6):784–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27635668/>
 16. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Apr 7];14(4):217–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355173/>
 17. Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, Zarbock A, Hoste E, Bellomo R, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury [Internet]. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Oct 22]. p. 1198–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138736/>
 18. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Tubach F, Pons B,

- et al. Comparison of two strategies for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit: Study protocol for a randomized controlled trial (AKIKI). *Trials* [Internet]. 2015 Apr 17 [cited 2020 Oct 22];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25902813/>
19. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The elain randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2016 May 24 [cited 2020 Oct 22];315(20):2190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209269/>
 20. Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Oct 22];41:138–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525779/>
 21. Rewa OG, Villeneuve PM, Lachance P, Eurich DT, Stelfox HT, Gibney RTN, et al. Quality indicators of continuous renal replacement therapy (CRRT) care in critically ill patients: a systematic review [Internet]. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017 [cited 2020 Oct 22]. p. 750–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730284/>
 22. Oh WC, Mafrici B, Rigby M, Harvey D, Sharman A, Allen JC, et al. Micronutrient and Amino Acid Losses During Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 Oct 22];4(8):1094–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440700/>
 23. Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, Mueller BA. Amino acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy [Internet]. Vol. 28, *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy; 2008 [cited 2020 Oct 22]. p. 600–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18447659/>
 24. Nystrom EM, Nei AM. Metabolic Support of the Patient on Continuous Renal Replacement Therapy [Internet]. Vol. 33, *Nutrition in Clinical Practice*. John Wiley and Sons Inc.; 2018 [cited 2020 Oct 22]. p. 754–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320418/>
 25. Kashani K, Mehta RL. We Restrict CRRT to Only the Most Hemodynamically Unstable Patients. *Semin Dial* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Oct 22];29(4):268–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074128/>
 26. Schoenfelder T, Chen X, Bleß H-H. Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury. *GMS Health Technol Assess* [Internet]. 2017 [cited 2020

- Oct 22];13:Doc01. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326146/>
27. Shaw AR, Chaijamorn W, Mueller BA. We Underdose Antibiotics in Patients on CRRT [Internet]. Vol. 29, Seminars in Dialysis. Blackwell Publishing Inc.; 2016 [cited 2020 Oct 22]. p. 278–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082510/>
 28. Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury [Internet]. Vol. 24, Current opinion in critical care. NLM (Medline); 2018 [cited 2020 Oct 22]. p. 483–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239411/>
 29. Sobotka L, Allison SP, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Basics in clinical nutrition [Internet]. Galén; 2011 [cited 2017 Apr 8]. 723 p. Available from: <http://www.espen.org/espen-blue-book>
 30. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Jan 7];42(9):1671–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517372/>
 31. Hermans AJH, Laarhuis BI, Kouw IWK, Van Zanten ARH. Current insights in ICU nutrition: tailored nutrition. Curr Opin Crit Care [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 7];29(2):101–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36762671/>
 32. Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: Practical guidance for the icu, post-icu, and long-term convalescence phases. Crit Care. 2019 Nov 21;23(1).
 33. Redondo RB. Resting energy expenditure; assessment methods and applications. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [cited 2025 Jan 7];31 Suppl 3:245–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25719792/>
 34. Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, Cederholm T, Coëffier M, de van der Schueren M, et al. The centenary of the Harris–Benedict equations: How to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. Clin Nutr [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jan 7];40(3):690–701. Available from: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561420306166/fulltext>
 35. Rattanachaiwong S, Singer P. Indirect calorimetry as point of care testing. Clin Nutr [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];38(6):2531–44. Available from: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561418326037/fulltext>
 36. Rodriguez NR, DiMarco NM, Langley S. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of

- Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. J Am Diet Assoc [Internet]. 2009 [cited 2025 Jan 7];109(3):509–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19278045/>
37. Berger MM, De Waele E, Gramlich L, Jin J, Pantet O, Pichard C, et al. How to interpret and apply the results of indirect calorimetry studies: A case-based tutorial. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jan 7];63:856–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098603/>
 38. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. Clin Nutr [Internet]. 2004 Dec [cited 2015 Nov 17];23(6):1430–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15556267>
 39. KYLE U, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. Clin Nutr [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 May 11];23(5):1226–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380917>
 40. Delsoglio M, Achamrah N, Berger MM, Pichard C. Indirect Calorimetry in Clinical Practice. J Clin Med [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Jan 7];8(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491883/>
 41. L. S. Basics in clinical nutrition. 3-rd ed. [Internet]. Prague: Publishing House Galen. 2004 [cited 2016 Mar 29]. Available from: http://www.espenbluebook.org/dwnld/Basics_in_clinical_nutrition_sample.pdf
 42. Rizkou FE, Benhoummad O, Rochd S, Lakhdar Y, Rochdi Y, Raji A. Amino acid kinetics in the critically ill. Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]. 2024 Nov 23 [cited 2024 Apr 7];27(1):E24–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37997794/>
 43. Deutz NEP, Singer P, Wierchowska-McNew RA, Viana M V., Ben-David IA, Pantet O, et al. Comprehensive metabolic amino acid flux analysis in critically ill patients. Clin Nutr. 2021 May 1;40(5):2876–97.
 44. Ratautė K, Ratautas D. A Review from a Clinical Perspective: Recent Advances in Biosensors for the Detection of L-Amino Acids. Biosensors [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Apr 7];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38248382/>
 45. Xu W, Zhong C, Zou C, Wang B, Zhang N. Analytical methods for amino acid determination in organisms. Amin Acids 2020 528 [Internet]. 2020 Aug 28 [cited 2025 Jan 7];52(8):1071–88. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-020-02884-7>
 46. Alseieri M, Meyer KB, Wong JB. Evidence Underlying KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Guideline Recommendations: A Systematic Review. Am J Kidney Dis [Internet].

- 2016 Mar [cited 2017 Aug 23];67(3):417–22. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027263861501238X>
47. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017 : Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2025 Jan 7];43(6):730–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577069/>
 48. Landoni G, Monaco F, Ti LK, Baiardo Redaelli M, Bradic N, Comis M, et al. A Randomized Trial of Intravenous Amino Acids for Kidney Protection. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Aug 22 [cited 2025 Jan 7];391(8):687–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38865168/>
 49. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Jan 7];43(11):1551–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110412/>
 50. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2021 Apr 3 [cited 2025 Jan 7];397(10281):1293–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812488/>
 51. SM B, R W, NKJ A, R B, BR da C, D D, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2025 Jan 7];383(3):240–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668114/>
 52. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Oct 22 [cited 2025 Jan 7];361(17):1627–38. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0902413>
 53. Mo S, Bjelland TW, Nilsen TIL, Klepstad P. Acute kidney injury in intensive care patients: Incidence, time course, and risk factors. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jan 7];66(8):961. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9543500/>
 54. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: A population-based observational study. *Crit Care* [Internet]. 2013 Sep 30

- [cited 2025 Jan 7];17(5):1–7. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13026>
55. Quintairos A, Pilcher D, Salluh JIF. ICU scoring systems. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Jan 7];49(2):223–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06914-8>
 56. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449147/>
 57. De Biasio JC, Mittel AM, Mueller AL, Ferrante LE, Kim DH, Shaefi S. Frailty in Critical Care Medicine: A Review. *Anesth Analg* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2025 Jan 7];130(6):1462–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384336/>
 58. Wischmeyer PE, Bear DE, Berger MM, De Waele E, Gunst J, McClave SA, et al. Personalized nutrition therapy in critical care: 10 expert recommendations. *Crit Care* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];27(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37403125/>
 59. Bulinski C, Viard M, Vlazak A, Habig K, Juenemann M, Best C, et al. Neuromuscular sonography detects changes in muscle echotexture and nerve diameter in ICU patients within 24 h. *J Ultrasound* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2025 Jan 7];25(3):535–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34870825/>
 60. Huang M, Chan KS, Zanni JM, Parry SM, Neto SCGB, Neto JAA, et al. Functional Status Score for the Intensive Care Unit (FSS-ICU): An International Clinimetric Analysis of Validity, Responsiveness, and Minimal Important Difference. *Crit Care Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];44(12):e1155. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5292321/>
 61. Neri M, Villa G, Garzotto F, Bagshaw S, Bellomo R, Cerda J, et al. Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care* [Internet]. 2016 Oct 10 [cited 2025 Jan 7];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27719682/>
 62. Honore PM, Spapen HD. What a Clinician Should Know About a Renal Replacement Membrane? *J Transl Intern Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Jan 7];6(2):62. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6032186/>
 63. Stapel SN, De Boer RJ, Thorat PJ, Vervloet MG, Girbes ARJ, Oudemans-Van Straaten HM. Amino Acid Loss during Continuous Venovenous Hemofiltration in Critically Ill Patients. *Blood Purif*

- [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];48(4):321. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6943806/>
64. Herridge MS, Azoulay É. Outcomes after Critical Illness. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Mar 9 [cited 2025 Jan 7];388(10):913–24. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2104669>
 65. Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit Care* 2020 241 [Internet]. 2020 Mar 24 [cited 2025 Jan 7];24(1):1–8. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2778-x>
 66. Rodrigues CE, Endre ZH. Definitions, phenotypes, and subphenotypes in acute kidney injury—Moving towards precision medicine. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Jan 7];28(2):83. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10100386/>
 67. Vincent JL, van der Poll T, Marshall JC. The End of “One Size Fits All” Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. *Biomed* 2022, Vol 10, Page 2260 [Internet]. 2022 Sep 12 [cited 2025 Jan 7];10(9):2260. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/9/2260/htm>
 68. O’neal JB, Shaw AD, Billings Iv FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. [cited 2017 Aug 23]; Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-016-1352-z?site=ccforum.biomedcentral.com>
 69. Finfer SR, Vincent J-L, De D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent J-L, editors. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Oct 31 [cited 2025 Jan 7];369(18):1726–34. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1208943>
 70. Chase JG, Preiser JC, Dickson JL, Pironet A, Chiew YS, Pretty CG, et al. Next-generation, personalised, model-based critical care medicine: a state-of-the art review of in silico virtual patient models, methods, and cohorts, and how to validation them. *Biomed Eng Online* [Internet]. 2018 Feb 20 [cited 2025 Jan 7];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463246/>
 71. Miškinis J, Ramonas E, Gurevičienė V, Razumienė J, Dagys M, Ratautas D. Capacitance-Based Biosensor for the Measurement of Total Loss of L-Amino Acids in Human Serum during Hemodialysis. *ACS Sensors* [Internet]. 2022 Nov 25 [cited 2024 Apr 7];7(11):3352–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36268654/>
 72. Fidalgo P, Bagshaw SM. Chronic Kidney Disease in the Intensive Care Unit. *Manag Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2014 [cited 2025 Jan 7];417. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7124091/>
 73. Jonckheer J, Demol J, Lanckmans K, Malbrain MLNG, Spapen H, De

- Waele E. MECCIAS trial: Metabolic consequences of continuous veno-venous hemofiltration on indirect calorimetry. *Clin Nutr* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jan 7];39(12):3797–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371095/>
74. Moonen HPFX, Van Zanten ARH. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 Jan 7];27(4):344–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33967207/>
 75. Lukaski HC. Evolution of bioimpedance: A circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(S1):S2–9.
 76. Lee JE, Jo IY, Lee SM, Kim WJ, Choi HY, Ha SK, et al. Comparison of hydration and nutritional status between young and elderly hemodialysis patients through bioimpedance analysis. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jan 29];10:1327–34. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4541557&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 77. Ringaitiene D, Gineityte D, Vicka V, Zvirblis T, Norkiene I, Sipylaite J, et al. Malnutrition assessed by phase angle determines outcomes in low-risk cardiac surgery patients. *Clin Nutr*. 2015;
 78. Da Silva TK, Berbigier MC, De Almeida Rubin B, Moraes RB, Corrêa Souza G, Schweigert Perry ID. Phase angle as a prognostic marker in patients with critical illness. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(2):261–5.
 79. Rimsevicius L, Ginceite A, Vicka V, Sukackiene D, Pavinic J, Miglinas M. Malnutrition Assessment in Hemodialysis Patients: Role of Bioelectrical Impedance Analysis Phase Angle. *J Ren Nutr*. 2016;26(6).
 80. Brain M, Winson E, Roodenburg O, McNeil J. Non anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017 Feb 20 [cited 2025 Jan 7];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219324/>
 81. Fishman G, Singer P. Metabolic and nutritional aspects in continuous renal replacement therapy. *J Intensive Med* [Internet]. 2023 Jul 31 [cited 2025 Jan 7];3(3):228. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10391575/>
 82. Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Langouche L, Gunst J. Our Scientific Journey through the Ups and Downs of Blood Glucose Control in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Jan 7];209(5):497–506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991900/>

12. PUBLIKACIJOS DOKTORANTŪROS TEMA

Straipsniai doktorantūros tema:

- **Vicka, Vaidas;** Vickienė, Alvita; Miškinytė, Sigutė; Bartuševičienė, Ieva; Lisauskienė, Ingrida; Šerpytis, Mindaugas; Ringaitienė, Donata; Šipylaitė, Jūratė. Role of fat-fRES mass index on amino acid loss during CRRT in critically ill patients // *Medicina*. Basel : MDPI. ISSN 1010-660X. eISSN 1648-9144. 2023, vol. 59, iss. 2, art. no. 389, p. [1-9]. DOI: [10.3390/medicina59020389](https://doi.org/10.3390/medicina59020389). [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science), Scopus] [IF: 2.400; AIF: 3.300; Q1 (2023 InCities JCR SCIE)]
- **Vicka, Vaidas;** Vickienė, Alvita; Miškinytė, Sigutė; Bartuševičienė, Ieva; Lisauskienė, Ingrida; Šerpytis, Mindaugas; Ringaitienė, Donata; Šipylaitė, Jūratė. Analysis of metabolic alterations as 30 days intensive care mortality predictors for patients undergoing continuous renal replacement therapy // *Clinical nutrition ESPEN*. Amsterdam : Elsevier. ISSN 2405-4577. 2024, vol. 63, p. 944-951. DOI: [10.1016/j.clnesp.2024.08.021](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.08.021). [DB: Emerging Sources Citation Index (Web of Science), Scopus] [IF:2.9; Q3 2023 Nutrition and Dietetics].

Pranešimai doktorantūros tema:

- **Vicka, Vaidas;** Alčauskas, Tadas; Kančytė, Milda; Miškinytė, Sigutė; Bartuševičienė, Ieva; Vickienė, Alvita; Ringaitienė, Donata; Šerpytis, Mindaugas; Lisauskienė, Ingrida; Šipylaitė, Jūratė. Loss of amino acids during CRRT: effect of systemic concentration vs the filtration fraction // *Blood purification: 41st Vicenza Course on AKI & CRRT*, 12-14 June 2023, Vicenza, Italy: abstracts. Basel : Karger Publishers. ISSN 0253-5068. eISSN 1421-9735. 2023, vol. 52, suppl. 2, art. no. 32, p. 34. DOI: [10.1159/000532122](https://doi.org/10.1159/000532122). [DB: Science Citation Index Expanded (Web of Science)] [IF: 2.200; AIF: 4.050; Q2 (2023 InCities JCR SCIE)]
- **Vicka, Vaidas;** Alčauskas, Tadas; Kančytė, Milda; Miškinytė, Sigutė; Bartuševičienė, Ieva; Vickienė, Alvita; Ringaitienė, Donata; Šerpytis, Mindaugas; Lisauskienė, Ingrida; Šipylaitė, Jūratė. Determinants of amino acid concentration in critically ill patients on CRRT // *Intensive care medicine experimental: ESICM LIVES 2023*, Milan, Italy. 21–25 October 2023. New York : Springer. eISSN 2197-425X. 2023, vol. 11, suppl. 1, art. no. 000684, p. [312].

DOI: [10.1186/s40635-023-00546-y](https://doi.org/10.1186/s40635-023-00546-y) [DB: Emerging Sources Citation Index (Web of Science)]

- **V. Vicka**, A. Vickiene, S. Miskinyte, I. Bartuseviciene, M. Kancyte, T. Alcauskas, I. Lisauskiene, M. Serpytis, D. Ringaitiene, J. Sipylaite . Serum amino acid concentration as ICU mortality predictor for patients undergoing CRRT. Intensive Care Medicine Experimental 2024 12(Suppl 1):87, Content type:Meeting Abstracts, Published on: 3 October 2024 DOI<https://doi.org/10.1186/s40635-024-00658-z>

13. PADĖKOS

Norėčiau padėkoti mokslinei vadovei profesorei J. Šipylaitei už pagalbą ir patarimus atliekant mokslinį tyrimą ir rengiant daktaro disertaciją. Esu dėkingas mokslinei konsultantei doc. D. Ringaitienei už konsultacijas rengiant mokslinį darbą, VU GMC ir VULSK mokslininkams, dalyvavusiems LMT projekte “Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam aminorūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija“. Dėkoju pacientams ir jų artimiesiems, sutikusiems dalyvauti tyrime.

14. PRIEDAI

14.1. Vilniaus regioninės bioetikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą, leidimo pratęsimas.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sui generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2021 02 23 Nr.2021/2-1306-784

Tyrimo pavadinimas:

**Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam amino rūgščių koncentracijų nustatymui,
skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija**

Protokolo Nr.: AMINOPIT
Versija: 1.0
Data: 2020 12 05

Informuoto asmens sutikimo forma: 1.0
2020 12 17

Pagrindinis tyrėjas: **Jūratė Šipylaitė**

Ištaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2023 08**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2021/2), vykusio 2021 m. vasario 23 d. sprendimu.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
sul generis darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam amino rūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija“
pagrindinei tyrėjai Jūratei Šipylaitei

2023-04-27 Nr. 2023-LP-35

PRITARIMAS
BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. Nr.2021/2-1306-784 pakeitimas Nr. 1

Vilniaus regioninis biomedicininių tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininiu tyrimu „*Biosensorių platforma greitam, pigiam ir tiksliam amino rūgščių koncentracijų nustatymui, skirta pacientams, kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija*“ (leidimas Nr. 2021/2-1306-784, išduotas 2021 02 23 d.) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** LR biomedicininių tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- tyrimas pratęsiamas iki 2026 08 31 d.;
- vadovaujasi protokolu (Nr. AMINOPIT, versija Nr.2.0, data 2022 11 10 d.);
- teikiama informuoto asmens sutikimo forma (versija Nr.2.0, data 2022 11 10 d.);
- įtraukiamas kitas tyrimą atliekantis asmuo Sigutė Miškinytė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Viešojoji įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 211950810

Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rlttek@mf.vu.lt

14.2. II-III tyrimo etapo detalių renkamų duomenų sąrašas

II-III etapo ANKETA. Paciento Nr.										
Data	1 para	2 para	3 para	4 para	5 para	6 para	7 para	Gretutinės l.		
KLINIKINIAI RODIKLIAI										
AKS										
ŠSD								Dabartinė l.		
T (dabar/min/max)										
KD/SpO2										
RASS/GKS								Lytis		
SOFA								Amžius		
APACHE II		-	-	-	-	-	-	Svoris		
VAISTAI IR MITYBA									ARTIMOSIOS KLINIKINĖS IŠEITYS	
Vazopresoriai (vaistas/doze/sum)								Mirštamumas (T/N, diena)		
Sedacijos rūšis (vaistas/doze/sum)								DPV (T/N, valandos)		
Mityba (prep/doze/sum)								Dienos RITS		
METABOLIZMAS									Hospitalinė inf. (T/N, kokio)	
EE (dabar/vidurkis)								Insultas	T/N	
RQ (dabar/vidurkis)								Delyras	T/N	
FFM		-	-	-				ARDS	T/N	
ICW/ECW/TBW		-	-	-				Kita		
FK		-	-	-						
PAKAITINĖ INKSTŲ TERAPIJA										
Tipas										
Q kraujo										
Q dializato										
Q pakaitinis										
Ultrafiltracija										
Citratas (dabar/suma)										
jCa/bCa										
Diurezė										
Diuretikai (doze)										
DIRBTINĖ PLAČIŲ VENTILIACIJA										
MV/Vt/KD										
FiO2/PEEP										

EtCO2								
LABORATORINIAI TYRIMAI								
A: pH, BE, HCO3								
A: CO2, PaO2, SO2								
V: pH, BE, HCO3								
V: CO2, PaO2, SO2								
Hgb/ HCT								
Gliukozė (dbr, min, max)								
Laktatas (dbr, min, max)								
Na, K, Cl								
CRB, PCT, leu								
ADTL, SPA, fib, BRB								
Kreatininas, urea								
AMINORŪGŠČIŲ KONCENTRACIJOS								
Konc. A								
Konc. V								
Konc. N								

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 15 egz.