

Влияние инфузии сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора на систему гемостаза детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии

В. В. Лазарев^{1,2}, П. Е. Анчутин^{1,2*}, М. М. Мегерян², М. В. Быков^{1,2}, Д. А. Смирнов², Т. А. Пчелинцева², Н. С. Фролов², Х. М. Махачилаева², Б. И. Голубев², Е. С. Спиридонова³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Островитянова, д. 1

² Подольская детская больница,

Россия, 142110, Московская обл., г. Подольск, ул. Кирова, д. 38

³ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: В. В. Лазарев, П. Е. Анчутин, М. М. Мегерян, М. В. Быков, Д. А. Смирнов, Т. А. Пчелинцева, Н. С. Фролов, Х. М. Махачилаев, Б. И. Голубев, Е. А. Спиридонова. Влияние инфузии сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора на систему гемостаза детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (5): 24–30. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-5-24-30> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Анчутин Павел Евгеньевич, Nelson9857@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Повышение эффективности лечения детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП) путем включения в схему терапии сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора (ССКР).

Материалы и методы. В исследование включили 100 пациентов с диагнозом ВП. 24 пациента составили проспективную группу (основная), в которой применяли ССКР. Эту группу разделили на 2 подгруппы по 12 человек в зависимости от скорости введения ССКР (подгруппа 1 — 2,5 мл/кг/ч и подгруппа 2 — 5,0 мл/кг/ч). Ретроспективную группу (сравнения) составили 76 пациентов. В данной группе лечение пациентов осуществляли без использования ССКР.

Результаты. У детей основной группы по сравнению с группой сравнения наблюдали более выраженное снижение концентрации D-димеров к 3-м сут (на 418,5 нг/мл против 137,0 нг/мл, $p=0,026$) и фибриногена к 3-м (на 1,7 г/л против 0,2 г/л, $p<0,001$) и 5-м сут (на 3,8 г/л против 0,5 г/л, $p=0,002$) госпитализации. Снижение концентрации фибриногена отметили в обеих подгруппах основной группы. При этом на 2-е сут пребывания в ОРИТ в 1-й подгруппе она была значимо выше, чем во 2-й ($p=0,034$). Выявили значимое увеличение АЧТВ на 3-и сут в основной группе — на 9,7 с против 2,9 с в группе сравнения, $p<0,001$. Установили прямую корреляцию между концентрацией фибриногена и количеством нейтрофилов на 2-е сут ($r=0,479$, $p=0,033$) пребывания пациентов в ОРИТ.

Заключение. Включение ССКР в схему лечения детей с тяжелым течением ВП способствует предотвращению тромботических осложнений, устраняя гипоксические нарушения в системе коагуляции и потенцируя эффекты нефракционированного гепарина. Введение ССКР со скоростью 5,0 мл/кг/ч эффективно снижает маркеры гиперкоагуляции, в то время как введение со скоростью 2,5 мл/кг/ч обеспечивает потенцирование эффектов нефракционированного гепарина. Влияние инфузии ССКР на систему гемостаза при тяжелом течении ВП можно оценить, как умеренное антикоагулянтное.

Ключевые слова: сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор; воспаление; внебольничная пневмония у детей; гиперкоагуляция; меглюмина натрия сукцинат; реамберин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не оказывало влияния на определение структуры исследования, анализ полученного материала, интерпретацию результатов и написание статьи.

Effect of Succinate Crystalloid Solution on Hemostasis in Children with Severe Community-acquired Pneumonia

Vladimir V. Lazarev^{1,2}, Pavel E. Anchutin^{1,2*}, Manuel M. Megeryan², Mikhail V. Bykov^{1,2}, Dmitry A. Smirnov², Tatiana A. Pchelinceva², Nikolay S. Frolov², Khurzada M. Makhachilavaeva², Boris I. Golubev², Elena A. Spiridonova³

¹ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

² Podolsk Children's Hospital,

38 Kirov Str., 142110 Podolsk, Moscow Region, Russia

³ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Bldg 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Aim of the study. To improve outcomes in children with severe community-acquired pneumonia (CAP) by including succinate-containing crystalloid solution (SCCS) in the treatment plan.

Materials and methods. The study included 100 patients diagnosed with CAP. SCCS was administered to 24 patients from the prospective (main) group, divided into 2 equal subgroups of 12 subjects who received SCCS with the infusion rate of 2.5 ml/kg/h (subgroup 1) and 5.0 ml/kg/h (subgroup 2). Treatment of 76 patients in the retrospective (control) group did not include SCCS.

Results. Greater decreases in D-dimer (by 418.5 ng/mL vs. 137.0 ng/mL, $P=0.026$) by day 3 and in fibrinogen (by 1.7 g/L vs. 0.2 g/L, $P<0.001$) by day 3 and (3.8 g/L vs. 0.5 g/L, $P=0.002$) by day 5 of hospitalization were found in children from the main group vs. the control group. Fibrinogen levels decreased in both study subgroups, although subgroup 1 had significantly higher fibrinogen levels on day 2 of ICU stay ($P=0.034$). A significant increase in activated partial thromboplastin time (aPTT) of 9.7 seconds was observed on day 3 in the main group versus 2.9 seconds in the control group ($P<0.001$). There was a direct correlation between fibrinogen level and neutrophil count on day 2 of ICU stay ($R=0.479$, $P=0.033$).

Conclusion. The use of SCCS in the treatment of severe CAP helps to prevent thrombotic complications, reduces hypoxia-induced changes in the coagulation system, and enhances the effects of unfractionated heparin. SCCS infusion at a rate of 5.0 ml/kg/h effectively reduces the levels of hypercoagulation markers, while its administration at a rate of 2.5 ml/kg/h potentiates the effects of unfractionated heparin. The effects of SCCS on hemostasis in severe CAP are equivalent to those of a moderate anticoagulant.

Keywords: succinate-containing crystalloid solution; inflammation; pediatric community-acquired pneumonia; hypercoagulation; meglumine sodium succinate; Reamberin

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. NTF POLYSAN LLC had no influence on the study design, analysis of the obtained data, interpretation of the results and writing the manuscript.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Гипоксия является типовым патофизиологическим процессом, сопровождающим любые критические состояния, в том числе инфекционный воспалительный процесс.

В условиях воспаления/гипоксии происходит системное перестроение энергетического обмена клеток макроорганизма: возникает подавление аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования [1]. Данная реакция является защитным механизмом, характерным для всех клеток организма, в том числе клеток иммунной системы, тромбоцитов, и не предназначена для длительного функционирования.

В зоне воспаления/гипоксии происходит накопление молекул эндогенного сукцината (ЭнС), нормальная концентрация которого в условиях нормоксии достигает 20 мкмоль/л. ЭнС является одной из важнейших провоспалительных сигнальных молекул, накапливающихся в результате обрыва цикла Кребса [2–4]. В условиях гипоксического стресса нарушается регуляция иммунных реакций, развивается коагулопатия, нерегулируемая активация системы свертывания крови, тромботическая микроангиопатия [5–7].

Клетки иммунной системы играют важную роль в регуляции свертывания крови, в частности, способствуя формированию тромботического тромба [8–11]. Большое значение в регуляции свертывания крови играют тромбоциты, активация агрегации которых происходит при нарастании концентрации ЭнС до 300–500 мкмоль/л [12–15], моноциты [16, 17], нейтрофилы [18], лимфоциты и дендритные клетки [19].

Часть факторов свертывания крови, такие как тромбин, могут напрямую активировать иммунные клетки и увеличивать выработку

провоспалительных цитокинов [20]. Фибрин способствует привлечению к месту повреждения или очагу инфекции иммунных клеток и их активации [21].

По данным ВОЗ, пневмония является наиболее частой причиной смерти у детей в возрасте до 5 лет во всем мире. Порядка 20% смертей у детей в первые 5 лет жизни обусловлено пневмониями тяжелого течения. Фатальные исходы у детей при течении пневмонии чаще наблюдаются в стадии активного воспаления [22].

Тяжелое течение пневмонии — это всегда тяжелое течение воспалительной реакции, связанное с риском тромбоза артерий и вен, в том числе и тромбоэмболии легочной артерии [23].

Нормализация энергетического обеспечения клетки приводит к подавлению синтеза провоспалительных медиаторов воспаления, предупреждает избыточный иммунный ответ и соответственно нарушения в системе гемостаза. Экзогенный сукцинат в составе сукцинилсодержащего кристаллоидного раствора (ССКР) беспрепятственно проникает в клетку и нормализует энергетический обмен, в комплексе положительных эффектов способен оказывать благоприятное действие на систему гемостаза [23].

Цель исследования — повышение эффективности лечения детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП) путем включения в схему терапии ССКР.

Материал и методы

Выполнили ретроспективно-проспективное, открытое, сравнительное исследование в параллельных группах, со стратификацией пациентов по режиму введения ССКР (рис. 1).

Исследование провели на базе Подольской клинической больницы с ноября 2021 г. по август 2023 г.

В исследование включили пациентов обоих полов в возрасте от 2 до 16 лет, с подтвержденным диагнозом внебольничная пневмония, госпитализированных по тяжести состояния в отделение реанимации, нуждавшихся в проведении инфузионной терапии. Оформили информированное согласие законных представителей на участие пациентов в исследовании.

В исследование не включили пациентов с индивидуальной непереносимостью лекарственных средств, используемых в исследовании, черепно-мозговой травмой, сопровождаемой отеком головного мозга, нарушениями функций почек, сопровождаемыми изменениями электролитов плазмы крови, мочевины, креатинина, нарушением кислотно-основного состояния крови в виде алкалоза, наличием беременности, лактации, имеющих заведомо иммуносупрессивные состояния — как врожденного, так и приобретенного характера.

Проспективную (основную) группу составили 24 пациента с подтвержденным диагнозом ВП и наличием показаний к проведению инфузионной терапии, которая включала инфузию ССКР — меглюмина натрия сукцинат (Реамберин 1,5%, «ООО НТФФ ПОЛИСАН») в режиме 1 раз в сут, общим объемом 10 мл/кг в сутки, но не более 400 мл.

Распределение пациентов основной группы в подгруппы по скорости введения ССКР произвели посредством таблицы случайных чисел.

Подгруппа 1 ($n=12$): 2,5 мл/кг в ч.

Подгруппа 2 ($n=12$): 5,0 мл/кг в ч.

Первую инфузию ССКР в каждой из подгрупп осуществляли в момент поступления в отделение реанимации, сразу после забора лабораторных анализов. Последующие инфузии — один раз в сутки в период с 10:00 до 14:00. При необходимости, инфузию в любой из подгрупп дополняли растворами глюкозы 10% и Стерофундина изотонического. Итоговый объем инфузии в сутки составлял не более 75% от физиологической потребности, рассчитанной по формуле Холидей Сигара (Holliday-Segar formula), методом постоянного внутривенного введения в течение суток, за исключением времени введения ССКР.

В ретроспективную группу (сравнения) включили 76 пациентов в возрасте от 2 до 16 лет с подтвержденным диагнозом ВП и наличием показаний к проведению инфузионной терапии, которые ранее получали лечение в отделении реанимации в период 2020–2023 гг. Инфузии осуществляли растворами глюкозы 10% и Стерофундина изотонического. Итоговый объем инфузии в сутки также составил не более 75% от физиологической потребности.



Рис. 1. Схема исследования.

В обеих группах с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений от момента поступления и до перевода пациента из отделения реанимации осуществляли внутривенную непрерывную инфузию гепарина Na из расчета 10 Ед/кг/ч, шприц меняли каждые 6 ч.

Ежедневно оценивали клинический анализ крови, показатели коагулограммы методом коагулометрии с помощью анализатора свертывания крови четырехканального КоаТест-4 (НПЦ «Астра», Россия): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс (ПТИ), D-димеры, фибриноген.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 26 версия и Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США).

Ввиду характера распределения, отличного от нормального, количественные показатели представили в виде медианы и 25 и 75 квартилей [Me (Q25; Q75)]. Категориальные показатели — как абсолютные значения и процент (абс., %).

Различия качественных показателей оценивали критерием χ^2 -Пирсона или точным критерием Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5 .

Различия количественных показателей вычисляли с помощью *U*-критерия Манна-Уитни. Множественный корреляционный анализ выполнили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью исключения влияния пола и возраста дополнительно выполнили псевдорандомизацию методом Propensity score matching (PSM), в результате которой сформировали группы, сопоставимые по

указанным параметрам. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы: по возрасту (в основной группе — 5,0 [2,8; 9,0] лет, в группе сравнения — 6,0 [4,0; 9,3] лет, $p=0,298$); медиане массы тела (в основной группе — 19,5 [13,8; 28,3] кг, в группе сравнения — 21,0 [16,0; 28,3] кг, $p=0,555$). Группы (основная против сравнения) были также сопоставимы по частоте выявления: церебральной дисфункции (8,3 против 0,0%, $p=0,056$), дисфункции кровообращения (4,2% против 0,0%, $p=0,240$), метаболических нарушений (4,2% против 0,0%, $p=0,240$). Мужской пол преобладал в группе сравнения — 33,3% (8 человек) и 60,5% (46 человек), $p=0,020$, соответственно.

Все пациенты в обеих группах имели ВП (100,0%) и респираторную дисфункцию (100,0%). Частота развития левосторонней ВП в основной группе составила 20,8% (5 человек), в группе сравнения — 21,1% (16 человек), $p=1,0$; правосторонней ВП — 45,8% (11 человек) и 47,4% (36 человек), соответственно, $p=0,895$; двусторонней ВП — 33,3% (8 человек) и 31,6% (24 человека), $p=1,0$, соответственно.

Все пациенты в обеих группах получали глюкокортикостероиды, антибактериальную, противовирусную и антикоагулянтную терапию в эквивалентных дозировках и режимах введения.

Сравнение ряда показателей в группах выявило, что у пациентов, получавших ССКР, имело место более выраженное снижение концентрации фибриногена к 3-м сут (на 1,7 г/л против 0,2 г/л, $p < 0,001$) и 5-м сут госпитализации (на 3,8 г/л против 0,5 г/л, $p=0,002$), по сравнению с группой сравнения (рис. 2, а).

В основной группе наблюдали также более выраженное снижение концентрации D-димеров (на 418,5 нг/мл против 137,0 нг/мл, $p=0,026$) к 3-м сут пребывания в ОРИТ, по сравнению с группой сравнения (рис. 2, б).

Выявили статистически значимое увеличение АЧТВ на 3-и сутки в основной группе — на 9,7 сек против 2,9 сек, $p < 0,001$, в группе сравнения соответственно (рис. 2, с).

Показатель ПТИ снижался на 25,6% в основной группе и увеличивался на 0,5% в группе сравнения к 5-м сут ($p=0,018$).

В основной группе отметили снижение количества тромбоцитов к 3-м сут на 63,0 тыс. клеток, тогда как в группе сравнения данный показатель повышался на 25,5 тыс. клеток ($p=0,045$), однако к 5-м сут снижение количества тромбоцитов в обеих группах было уже статистически не значимым.

Изменения показателей гемостаза в группах с первых по пятые сутки пребывания в ОРИТ представили в табл. 1.

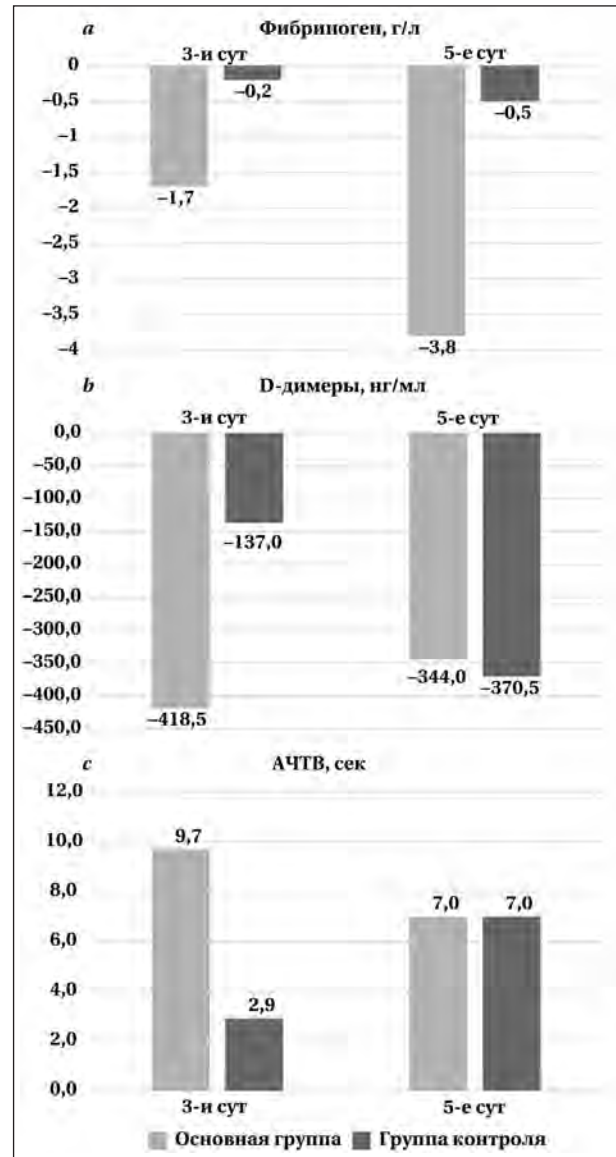


Рис. 2. Межгрупповое сравнение концентрации фибриногена (а), D-димеров (б) и показателя АЧТВ (с) в 3-и и 5-е сут госпитализации.

Учитывая наличие статистически значимых различий групп по полу, выполнили псевдорандомизацию, в результате которой из группы сравнения отобрали 24 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и массе тела пациентам основной группы. В основной группе было 33,3% (8 человек) детей мужского пола, в группе сравнения — 41,7% (10 человек) ($p=0,766$). Медиана возраста — 5,0 [2,8; 9,0] и 6,0 [3,8; 10,4] лет, соответственно ($p=0,220$). Медиана массы тела — 19,5 [13,8; 28,3] и 22 [14; 33] кг, соответственно ($p=0,687$).

После псевдорандомизации получили еще более выраженное снижение концентрации фибриногена (на 1,7 г/л против 0,8 г/л, $p=0,040$) и прирост АЧТВ (на 9,7 с против 3,3 с, $p=0,007$) к 3-м сут госпитализации в основной группе, по сравнению с группой сравнения. Отметили также

Таблица 1. Динамика показателей гемостаза в группах исследования, *Me [Q1; Q3]*.

| Сутки госпитализации в ОРИТ | Значения показателей в группах | | <i>p</i> |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------|
| | Основная, <i>n</i> =24 | Сравнения, <i>n</i> =76 | |
| Тромбоциты, 10⁹/л | | | |
| 1-е | 316,0 [235,0; 361,3] | 241,5 [204,0; 376,8] | 0,236 |
| 2-е | 308,5 [356,0; 344,0] | 270,0 [202,8; 343,3] | 0,053 |
| 3-и | 312,0 [272,5; 418,0] | 272,0 [190,5; 327,8] | 0,026 |
| 4-е | 354,0 [288,0; 398,0] | 272,0 [187,5; 311,0] | 0,014 |
| 5-е | 296,5 [219,8; 335,8] | 221,0 [183,0; 298,0] | 0,373 |
| Фибриноген, г/л | | | |
| 1-е | 5,0 [4,5; 6,0] | 4,1 [3,1; 5,3] | 0,029 |
| 2-е | 4,2 [3,6; 4,5] | 4,1 [3,1; 5,1] | 0,980 |
| 3-и | 3,6 [2,7; 4,2] | 4,2 [3,0; 4,9] | 0,122 |
| 4-е | 3,4 [2,9; 4,2] | 4,0 [3,4; 4,4] | 0,243 |
| 5-е | 3,4 [2,9; 3,9] | 4,0 [3,5; 4,7] | 0,123 |
| Д-димеры, нг/мл | | | |
| 1-е | 624,0 [466,3; 819,8] | 655,0 [441,0; 1140,5] | 0,573 |
| 2-е | 768,0 [590,5; 945,5] | 1221,5 [1066,5; 1441,3] | 0,267 |
| 3-и | 225,0 [213,8; 254,5] | 631,0 [476,0; 863,0] | 0,001 |
| 4-е | 115,0 [115,0; 115,0] | 756,0 [482,5; 1131,5] | 0,167 |
| 5-е | 197,0 [192,5; 201,5] | 991,0 [512,0; 1105,0] | 0,095 |
| АЧТВ, с | | | |
| 1-е | 25,5 [22,1; 30,4] | 28,4 [24,5; 34,2] | 0,108 |
| 2-е | 30,5 [28,5; 35,5] | 30,4 [26,8; 34,1] | 0,304 |
| 3-и | 33,5 [32,0; 45,2] | 32,3 [27,6; 35,3] | 0,063 |
| 4-е | 34,9 [29,0; 41,4] | 33,9 [29,1; 36,4] | 0,494 |
| 5-е | 35,8 [31,5; 43,5] | 33,9 [30,9; 37,6] | 0,568 |
| МНО | | | |
| 1-е | 1,04 [0,95; 1,18] | 1,1 [1,01; 1,18] | 0,304 |
| 2-е | 1,04 [0,95; 1,10] | 1,11 [0,98; 1,16] | 0,026 |
| 3-и | 1,0 [0,9; 1,12] | 1,05 [0,86; 1,14] | 0,866 |
| 4-е | 1,01 [1,0; 1,09] | 1,04 [0,91; 1,12] | 0,740 |
| 5-е | 1,03 [0,96; 1,19] | 1,01 [0,92; 1,1] | 0,644 |
| ПТИ, % | | | |
| 1-е | 91,9 [86,5; 106,4] | 97,0 [84,0; 108,0] | 0,874 |
| 2-е | 90,5 [84,8; 96,9] | 94,5 [84,0; 104,0] | 0,416 |
| 3-и | 87,0 [83,0; 104,0] | 93,0 [83,0; 104,0] | 0,313 |
| 4-е | 86,2 [85,0; 98,3] | 97,5 [89,3; 105,0] | 0,234 |
| 5-е | 84,0 [78,9; 97,3] | 97,5 [92,0; 105,3] | 0,087 |

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; ПТИ — протромбиновый индекс.

тенденцию к снижению ПТИ в основной группе к 5-м сут. Однако, выраженность снижения концентрации Д-димеров ($p=0,533$), тромбоцитов к 3-м сут ($p=0,155$) и фибриногена к 5-м сут пребывания в ОРИТ ($p=0,144$) в группах не отличались.

После поправки на пол в проспективной группе детей также сохранялись более высокие значения медиан тромбоцитов на 2-е (308,5 и $233,0 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,004$), 3-и (312,0 и $240,0 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,003$) и 4-е сут ($354,0$ и $231,0 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,010$) пребывания в ОРИТ. В обеих группах исследования детей не отмечали снижения уровня тромбоцитов ниже референтных значений.

Подгруппы пациентов с различной скоростью инфузии ССКР значимо различались по количеству тромбоцитов в 1-е сут наблюдения: большее число клеток отметили в подгруппе с меньшей скоростью введения ССКР ($p=0,010$, табл. 2). К 4-м сут, напротив, большее количество тромбоцитов выявили в подгруппе с большей скоростью введения ССКР ($p=0,010$, табл. 2).

Отметили снижение концентрации фибриногена в обеих подгруппах. Однако на 2-е сут пребывания в ОРИТ более низкие значения ре-

гистрировали в 2-й подгруппе основной группы, чем во 1-й подгруппе ($p=0,034$, табл. 2).

Подгруппы основной группы отличались по АЧТВ только на 4-е сут: АЧТВ было больше в подгруппе 1, чем в подгруппе 2 ($p=0,019$, табл. 2).

По показателю ПТИ подгруппы основной группы отличались только в 1-е сут: он был больше в подгруппе 2, чем в подгруппе 1 ($p=0,027$, табл. 2).

Различий по значению МНО в подгруппах основной группы не выявили (табл. 2).

Для оценки связей показателей воспаления с системой гемостаза выполнили корреляционный анализ. Данные представили в табл. 3.

Получили прямую корреляционную связь между концентрацией фибриногена и количеством нейтрофилов на 2-е сут пребывания в ОРИТ, и аналогичную тенденцию на 3-и сут. Повышение уровня фибриногена отражает не только тенденцию к гиперкоагуляции, но и является индикатором интенсивности воспалительного ответа.

Сложная взаимосвязь между системой гемостаза и воспалением имеет важное исследо-

Таблица 2. Динамика показателей гемостаза в подгруппах основной группы, Me [Q1; Q3].

| Сутки госпитализации в ОРИТ | Подгруппы основной группы | | p |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------|
| | 1-я, n=12 | 2-я, n=12 | |
| Тромбоциты, 10⁹/л | | | |
| 1-е | 345,0 [324,0; 371,8] | 235,0 [199,0; 296,8] | 0,010 |
| 2-е | 315,0 [260,5; 411,3] | 306,0 [255,3; 321,0] | 0,443 |
| 3-и | 315,0 [286,0; 463,5] | 308,0 [275,3; 350,0] | 0,397 |
| 4-е | 290,0 [259,8; 313,5] | 479,5 [398,0; 567,0] | 0,010 |
| 5-е | 273,0 [221,0; 296,5] | 341,0 [271,5; 404,5] | 0,4 |
| Фибриноген, г/л | | | |
| 1-е | 5,5 [4,7; 6,1] | 4,8 [3,8; 5,0] | 0,283 |
| 2-е | 4,4 [4,2; 4,6] | 3,6 [3,2; 4,2] | 0,034 |
| 3-и | 4,0 [3,1; 4,2] | 3,3 [2,4; 3,9] | 0,397 |
| 4-е | 3,1 [2,8; 3,5] | 4,6 [4,3; 4,9] | 0,143 |
| 5-е | 2,9 [2,6; 3,4] | 3,9 [3,4; 4,2] | 0,4 |
| D-димеры, нг/мл | | | |
| 1-е | 624,0 [438,0; 887,5] | 614,5 [563,5; 665,8] | 1,0 |
| AЧТВ, сек | | | |
| 1-е | 27,3 [21,7; 31,1] | 25,3 [22,5; 29,5] | 0,976 |
| 2-е | 31,1 [29,5; 38,5] | 30,5 [28,5; 33,9] | 0,456 |
| 3-и | 40,1 [32,9; 45,3] | 33,3 [29,6; 35,1] | 0,299 |
| 4-е | 40,0 [36,7; 43,0] | 28,2 [27,1; 29,6] | 0,019 |
| 5-е | 40,0 [35,8; 42,3] | 31,4 [29,6; 38,3] | 0,7 |
| MHO | | | |
| 1-е | 1,14 [0,95; 1,21] | 1,03 [0,97; 1,11] | 0,235 |
| 2-е | 1,05 [0,95; 1,09] | 1,04 [0,96; 1,11] | 0,771 |
| 3-и | 0,95 [0,89; 1,16] | 1,0 [0,92; 1,12] | 0,669 |
| 4-е | 1,03 [1,0; 1,09] | 1,01 [0,99; 1,1] | 1,0 |
| 5-е | 1,0 [0,91; 1,12] | 1,05 [1,0; 1,21] | 0,700 |
| ПТИ, % | | | |
| 1-е | 87,5 [83,0; 104,3] | 104,0 [91,5; 110,0] | 0,027 |
| 2-е | 88,5 [84,0; 93,9] | 94,5 [87,0; 101,5] | 0,346 |
| 3-и | 90,0 [84,5; 104,0] | 85,5 [83,5; 90,0] | 0,417 |
| 4-е | 85,2 [85,0; 93,3] | 93,0 [79,0; 101,8] | 0,610 |
| 5-е | 79,0 [78,9; 92,5] | 89,0 [73,5; 94,5] | 1,0 |

Примечание. Скорости введения ССКР: подгруппа 1 — 2,5 мл/кг в ч; подгруппа 2 — 5 мл/кг в ч.

Таблица 3. Корреляционный анализ взаимосвязи нейтрофилов с показателями гемостаза.

| Показатели гемостаза | Нейтрофилы | | |
|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | на 1-е сут | на 2-е сут | на 3-и сут |
| Тромбоциты | r=-0,185, p=0,409 | r=-0,048, p=0,828 | r=0,089, p=0,754 |
| Фибриноген | r=0,229, p=0,317 | r=0,479, p=0,033 | r=0,496, p=0,071 |
| D-димеры | r=0,236, p=0,511 | — | r=-0,400, p=0,600 |
| AЧТВ | r=-0,195, p=0,385 | r=-0,206, p=0,370 | r=-0,359, p=0,188 |

вательское и клиническое значение. Коагулопатия при инфекционном процессе тесно связана с синдромом системного воспалительного ответа, сопровождаемым чрезмерным высвобождением цитокинов и хемокинов, повышенной продукцией интерлейкинов-6 и 7, фактора некроза опухолей альфа и воспалительных хемокинов, гиперактивацией моноцитов и макрофагов [24, 25]. Накопление ЭнС приводит к стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа [26]. Одним из способов коррекции избыточного воспалительного ответа, а, следовательно, и гиперкоагуляции, является коррекция клеточной гипоксии с использованием экзогенных сукцинатов. ЭкС в составе ССКР приводит к нормализации энергетического обеспечения иммунных клеток, тромбоцитов, восстановлению работы цепи переноса электронов, подавлению гликолиза, восстановлению регуляции стабильности фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа [27, 28].

Мы получили результат применения ССКР в виде потенцирования эффекта гепаринов. Схожий терапевтический результат получили и другие авторы, при этом они не обнаружили потенцирования выработки антитромбоцитарных антител [29].

Применение ССКР является вспомогательным методом лечения при тяжелой пневмонии у детей, позволяющим эффективно устранить системный клеточный энергодефицит.

Заключение

Эффективность применения ССКР (мeglумина натрия сукцинат) в комплексе интенсивной терапии у детей с тяжелой формой ВП подтверждается положительной динамикой показателей коагулограммы. Применение ССКР со скоростью введения 2,5 мл/кг/ч потенцирует эффект профилактических доз нефракционированного гепарина (10 Ед/кг/ч). Инфузия ССКР со скоростью 5,0 мл/кг/ч ассоциирована со снижением концентрации фибриногена.

Литература

1. Keiran N., Ceperuelo-Mallafré V., Calvo E., Hernández-Alvarez M. I., Ejarque M., Núñez-Roa C., Horrillo D., et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. *Nat Immunol.* 2019; 20 (5): 581–592. DOI: 10.1038/s41590-019-0372-7. PMID: 30962591
2. Hamel D., Sanchez M., Duhamel F., Roy O., Honoré J. C., Noueihed B., Zhou T., et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34 (2): 285–93. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302131. PMID: 24285580.
3. De Castro-Fonseca M., Aguiar C. J., da Rocha Franco J. A., Gingold R. N., Leite M. F. GPR91: expanding the frontiers of Krebs cycle intermediates. *Cell Commun Signal.* 2016; 14: 3. DOI: 10.1186/s12964-016-0126-1. PMID: 26759054.
4. Li T., Hu J., Du S., Chen Y., Wang S., Wu Q. ERK1/2/COX-2/PGE2 signaling pathway mediates GPR91-dependent VEGF release in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Vis.* 2014; 20: 1109–1121. PMID: 25324681.
5. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014; 58 (5): 515–523. DOI: 10.4103/0019-5049.144643. PMID: 25535411.
6. Golebiewska E. M., Poole A. W. Platelet secretion: from haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015; 29 (3): 153–162. DOI: 10.1016/j.blre.2014.10.003. PMID: 25468720.
7. Chapin J. C., Hajjar K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29 (1): 17–24. DOI: 10.1016/j.blre.2014.09.003. PMID: 25294122.
8. Delvaeye M., Conway E. M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood.* 2009; 114 (12): 2367–2374. DOI: 10.1182/blood-2009-05-199208. PMID: 19584396.
9. Dahlbäck B., Villoutreix B. O. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25 (7): 1311–1320. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168421.13467.82. PMID: 158860736.
10. Popescu N. I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood.* 2022; 139 (13): 1973–1986. DOI: 10.1182/blood.202007208. PMID: 34428280.
11. Tsantes A. G., Parastatidou S., Tsantes E.A., Bonova E., Tsante K. A., Mantzios P. G., Vaiopoulos A. G., et al. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 350. DOI: 10.3390/life13020350. PMID: 36836706.
12. Hanby H. A., Bao J., Noh J. Y., Jarocha D., Poncz M., Weiss M. J., Marks M. S. Platelet dense granules begin to selectively accumulate mepacrine during proplatelet formation. *Blood Adv.* 2017; 1 (19): 1478–1490. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017006726. PMID: 28936487.
13. Sharda A., Flaumenhaft R. The life cycle of platelet granules. *F1000Res.* 2018; 7: 236. DOI: 10.12688/f1000research.13283.1. PMID: 29560259.
14. Kim D. A., Ashworth K. J., Di Paola J., Ku D. N. Platelet α -granules are required for occlusive high-shear-rate thrombosis. *Blood Adv.* 2020; 4 (14): 3258–3267. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002117. PMID: 32697818.
15. Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis from physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (21): 12772. DOI: 10.3390/ijms232112772. PMID: 36361561.
16. Shahneh F., Probst H. C., Wiesmann S. C., A-Gonzalez N., Ruf W., Steinbrink K., Raker V. K., et al. Inflammatory monocyte counts determine venous blood clot formation and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022; 42 (2): 145–155. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.317176. PMID: 34911360.
17. Hirayama D., Iida T., Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2017; 19 (1): 92. DOI: 10.3390/ijms19010092. PMID: 29286292.
18. Shirakawa K., Sano M. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in cardiovascular disease: an overview and potential therapeutic approaches. *Biomedicines.* 2022; 10 (8): 1850. DOI: 10.3390/biomedicines10081850. PMID: 36009397.
19. Tobon G. J., Izquierdo J. H., Canas C. A. B lymphocytes: development, tolerance, and their role in autoimmunity-focus on systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2013; 2013: 827254. DOI: 10.1155/2013/827254. PMID: 24187614.
20. Keragala C. B., Draxler D. F., McQuilten Z. K., Medcalf R. L. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: a review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways. *Br J Haematol.* 2018; 180 (6): 782–798. DOI: 10.1111/bjh.15062. PMID: 29265338.
21. Hohlstein P., Gussen H., Bartneck M., Warzecha K. T., Roderburg C., Buendgens L., Trautwein C., et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *J Clin Med.* 2019; 8 (3): 353. DOI: 10.3390/jcm8030353. PMID: 30871101.
22. Global Health Observatory. Proportions of child death by cause. (http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html), WHO, Geneva Accessed on 24 July 2014.
23. Violi F., Cangemi R., Calviari C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. *J Thromb Haemost.* 2014; 12 (9): 1391–1400. DOI: 10.1111/jth.12646. PMID: 24954194.
24. Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H., Zhang S., et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93 (2): 934–44. DOI: 10.1002/jmv.26346. PMID: 32706426.
25. Frazer J. S., Tyrnynis Everden A. J. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. *Trends Anaesth Crit Care.* 2020; 34 (6): 4–13. DOI: 10.1016/j.tacc.2020.07.004. PMID: 38620391.
26. Palazon A., Goldrath A. W., Nizet V., Johnson R. S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity.* 2014; 41 (4): 518–528. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.008. PMID: 25367569.
27. Vilar R., Fish R. J., Casini A., Neerman-Arbez M. Fibrin (ogen) in human disease: both friend and foe. *Haematologica.* 2020; 105 (2): 284–296. DOI: 10.3324/haematol.2019.236901. PMID: 31949010.
28. Jin M., Fuller G. G., Han T., Yao Y., Alessi A. F., Freeberg M. A., Roach N. P., et al. Glycolytic enzymes coalesce in G bodies under hypoxic stress. *Cell Rep.* 2017; 20 (4): 895–908. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.06.082. PMID: 28746874.
29. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН; 2019. Лукьянова Л. Д. Signaling mechanisms of hypoxia. М., RAS; 2019. (In Russ)
30. Симутис И. С., Бояринов Г. А., Юрьев М. Ю., Петровский Д. С., Коваленко А. Л., Парфенов С. А. Возможности коррекции гипервоспаления при Covid-19. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66 (3–4): 40–48. Simutis I. S., Boyarinov G. A., Yuriev M. Yu., Petrovsky D. S., Kovalenko A. L., Parfenov S. A. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiotics and Chemotherapy = Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2021; 66 (3–4): 40–48. (In Russ). DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-40-48.
31. Михайлова Е. В., Чудакова Т. К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015; 78 (5): 33–36. Mikhailova E. V., Chudakova T. K. Influenza in children: clinical picture, hematological indicators of intoxication, detoxification therapy. *Experimental and Clinical Pharmacology = Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya.* 2015; 78 (5): 33–36. (In Russ).
32. Стоева Т. В., Туткова Е. В., Сытник В. В., Карташова В. А., Сищенко В. В., Радюк Л. П. Коррекция метаболических нарушений при вторичном ацетонемическом синдроме в условиях острой респираторной вирусной инфекции у детей. *Здоровье ребенка.* 2018; 13 (8): 736–742. Stoeva T. V., Titkova E. V., Sytnik V. V., Kartashov V. A., Sinenko V. V., Radyuk L. P. Correction of metabolic disorders in secondary acetonemic syndrome in children with acute respiratory infection. *Child's Health = Zdorovie Rebenka.* 2018; 13 (8): 736–742. (In Russ).

Поступила 22.01.2024
Принята 16.08.2024