









АНЕСТЕЗИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ

ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE IN PEDIATRICS

<https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-1-123-133>

Влияние сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора на воспалительную реакцию при интенсивной терапии внебольничной пневмонии у детей: проспективное открытое сравнительное исследование

The effect of succinate containing crystalloid solution on the inflammatory response in intensive care of community-acquired pneumonia in children: a prospective open comparative study

В.В. Лазарев ^{1,2,*}, П.Е. Анчутин ^{1,2}, М.В. Быков ^{1,2}, Д.А. Смирнов ², Т.А. Пчелинцева ², Н.С. Фролов ², Х.М. Махачилаева ², Б.И. Голубев ²

V.V. Lazarev ^{1,2,*}, P.E. Anchutin ^{1,2}, M.V. Bykov ^{1,2}, D.A. Smirnov ², T.A. Pchelinceva ², N.S. Frolov ², H.M. Makhachilaeva ², B.I. Golubev ²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

² ГБУЗ «Подольская детская больница», Подольск, Россия

² Podolsk Children's Hospital, Podolsk, Russia

Реферат

Abstract

АКТУАЛЬНОСТЬ: Тяжелое течение внебольничной пневмонии (ВП) связано с избыточной воспалительной реакцией. Включение в схему лечения ВП сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора (ССКР) способствует подавлению воспалительной реакции. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить динамику маркеров воспалительного процесса при комплексной интенсивной терапии с инфузией сукцинатсодержащего препарата у детей с ВП. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследовании выделено 2 группы детей. Основная группа применения ССКР — 24 ребенка. Контрольная группа — 76 детей. В основной группе выделено 2 подгруппы в зависимости от скорости введения ССКР: 5 и 2,5 мл/кг/ч. Объем выборки определялся исходя из промежуточных результатов статистического анализа до получения статистически значимых различий. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В группе применения ССКР отмечено сокращение длительности пребывания в реанимации и снижение потребности в оксигенотерапии в среднем на двое суток, нормализация показателей по шкале pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment score — педиатрическая шкала оценки) органной дисфункции отмечается на 2 дня быстрее, более низкие уровни лейкоцитов — на 2–4-е сут, снижение нейтрофилов — на 3-и и 4-е сут, снижение С-реактивного белка (СРБ) — к 3-м сут. Установлено снижение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, фактора некроза опухолей- α [ФНО- α]) к 3-м сут у детей подгруппы со ско-

INTRODUCTION: The severe course of community-acquired pneumonia (CAP) is associated with an excessive inflammatory response. The use of a succinate-containing crystalloid solution (SCCS) as part of the treatment regimen for CAP helps to reduce the inflammatory response. **OBJECTIVES:** Assessment of the dynamics of markers of the inflammatory process during complex intensive therapy with infusion of a succinate-containing drug in children with community-acquired pneumonia. **MATERIALS AND METHODS:** The study identified 2 groups of children. The main group of use of SCCS — 24 children. The control group consisted of 76 children. In the main group, 2 subgroups were identified depending on the rate of administration of SCCS: 5 and 2.5 ml/kg/hour. The sample size was determined based on the intermediate results of statistical analysis until statistically significant differences were obtained. **RESULTS:** In the group of use of SCCS, it was noted: a reduction in the duration of stay in intensive care and a decrease in the need for oxygen therapy by an average of 2 days, normalization of indicators on the pSOFA (pediatric Sequential Organ Failure Assessment score) scale by 2 days faster, lower leukocyte levels on the 2nd–4th day, a decrease in neutrophils on the 3rd and 4th days, a decrease in reactive protein (CRP) by the 3rd day. Reduction of proinflammatory cytokines (IL-6, tumor necrosis factor- α [TNF- α]) by 3 days in children of the 5 ml/kg/hour subgroup. A direct correlation was established between IL-6 and the profi scale and an inverse relationship between

ростью введения ССКР 5 мл/кг/ч. Установлена прямая корреляционная связь ИЛ-6 со шкалой pSOFA и обратная связь доли ССКР в суммарной внутривенной инфузии с уровнем лактатдегидрогеназы на 3-и сут. Все различия носят статистически значимый характер. **Выводы:** ССКР способствует эффективному подавлению воспалительной реакции у детей с ВП. Режим внутривенной инфузии ССКР 5 мл/кг/ч оказывает более выраженный эффект в снижении уровня воспалительных маркеров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор, воспаление, внебольничная пневмония, дети, цитокины, противовоспалительный эффект

* *Для корреспонденции:* Лазарев Владимир Викторович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: 1dca@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Лазарев В.В., Анчутин П.Е., Быков М.В., Смирнов Д.А., Пчелинцева Т.А., Фролов Н.С., Махачилаева Х.М., Голубев Б.И. Влияние сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора на воспалительную реакцию при интенсивной терапии внебольничной пневмонии у детей: Проспективное открытое сравнительное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2025; 1: 123–133. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-1-123-133>

📅 *Поступила:* 04.02.2024

📅 *Принята к печати:* 02.12.2024

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.01.2025

the proportion of TFR in total intravenous infusion and the level of lactate dehydrogenase on day 3. All differences are statistically significant. **CONCLUSIONS:** SCCS contributes to the effective suppression of the inflammatory response in children with CAP. The intravenous infusion regimen of 5.0 ml/kg/hour has a more pronounced effect in reducing the level of inflammatory markers.

KEYWORDS: succinate containing crystalloid solution, inflammation, community-acquired pneumonia, children, cytokines, anti-inflammatory effect

* *For correspondence:* Vladimir V. Lazarev — M.D., Ph.D., Professor, Chairman of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, Department of School of Continuing Medical Education, Pirogov Russia National Research Medical University, Moscow, Russia; e-mail: 1dca@mail.ru

✉ *For citation:* Lazarev V.V., Anchutin P.E., Bykov M.V., Smirnov D.A., Pchelinceva T.A., Frolov N.S., Makhachilaeva H.M., Golubev B.I. The effect of succinate containing crystalloid solution on the inflammatory response in intensive care of community-acquired pneumonia in children: a prospective, open, comparative study. Annals of Critical Care. 2025; 1: 123–133. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2025-1-123-133>

📅 *Received:* 04.02.2024

📅 *Accepted:* 02.12.2024

📅 *Published online:* 31.01.2025

DOI: 10.21320/1818-474X-2025-1-123-133

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является причиной 31,1 на 100 000 смертей в возрасте до 19 лет [1]. Во всем мире ежегодно у детей в возрасте до 5 лет диагностируется около 152 млн случаев ВП, из которых 10–20 млн являются тяжелыми, требующими госпитализации [2]. В случае возникновения ВП патоген выявляется у 79 % детей: в 60 % случаев возбудителями являются бактерии, в 45 % — вирусы, в 23 % — вирусно-бактериальная ко-инфекция, в 21 % патоген остается неустановленным. Вирусные поражения легочного интерстиция наблюдаются при гриппе, парагриппе, респираторно-синцитиальной, аденовирусной, энтеровирусной, риновирусной и SARS-CoV-2 инфекциях [3, 4].

Фатальные исходы у детей при ВП в большинстве случаев наблюдаются при тяжелом течении заболева-

ния в стадии активного воспаления [5]. Гипоксия в зоне воспаления приводит к снижению экспрессии ферментов цикла трикарбоновых кислот и ферментов пути окислительного фосфорилирования, в результате чего происходит перестроение энергетического обмена клеток с энергоэффективных путей аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования на ускоренный адаптационный и менее эффективный путь анаэробного гликолиза [6]. В условиях нормоксии аэробный гликолиз и реакция окислительного фосфорилирования служат источниками 36 молекул аденозинтрифосфата [7, 8]. В условиях гипоксии анаэробный гликолиз завершается образованием 2 молекул аденозинтрифосфата и лактата вместо ацетил-коэнзима. Следствием тканевой гипоксии является прерывание цикла Кребса, накопление эндогенного сукцината, который служит основной провоспалительной сигнальной молекулой,

запускающей каскад воспалительной реакции, избыточный синтез активных форм кислорода с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [8, 9].

Нормализация энергетического обеспечения клетки приводит к ограничению синтеза медиаторов воспаления и предупреждает избыточный иммунный ответ. Экзогенный сукцинат в составе ССКР отличается от эндогенного сукцината по механизму действия и способен снизить или полностью устранить гипоксический энергетический дефицит. Принцип действия экзогенного сукцината основан на способности, беспрепятственно проникая в клетку, окисляться и воспроизводить молекулы аденозинтрифосфата в реакциях окислительного фосфорилирования [10, 11, 12].

Цель исследования

Оценить динамику маркеров воспалительного процесса при комплексной интенсивной терапии с инфузией ССКР у детей с ВП.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Исследование проспективное открытое сравнительное в параллельных группах со стратификацией пациентов по возрасту и оценкой тяжести состояния, режиму введения ССКР.

Критерии включения: пациенты обоих полов с подтвержденным диагнозом ВП в возрасте от 2 до 16 лет, госпитализированные по показаниям в отделение реанимации, которым необходимо проведение инфузионной терапии, с предварительно оформленным информированным согласием на участие в исследовании.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость лекарственных средств, используемых в исследовании, состояние после черепно-мозговой травмы, сопровождающееся отеком головного мозга, выраженные нарушения функции почек, сопровождающиеся изменением нормальных значений электролитов плазмы крови, мочевины, креатинина, нарушения кислотно-основного состояния крови в виде алкалоза, все пациенты, имеющие заведомо иммуносупрессивные состояния как врожденного, так и приобретенного характера.

В основную группу включили 24 пациента с подтвержденным диагнозом ВП и наличием показаний к проведению инфузионной терапии. После подписания информированного согласия их законными представителями дети распределялись в подгруппы посредством таблицы случайных чисел.

Подгруппа 1 ($n = 12$): дети от 2 до 16 лет с подтвержденным диагнозом ВП и наличием показаний к проведе-

нию инфузионной терапии, которая включает инфузию ССКР Реамберина 1,5 % (меглюмина натрия сукцинат) в режиме 2,5 мл/кг/ч, 1 раз в сутки, общим объемом 10 мл/кг/сут, но не более 400 мл.

Подгруппа 2 ($n = 12$): дети от 2 до 16 лет с подтвержденным диагнозом ВП и наличием показаний к проведению инфузионной терапии, которая включает инфузию ССКР Реамберина 1,5 % в режиме 5 мл/кг/ч, 1 раз в сутки, общим объемом 10 мл/кг/сут, но не более 400 мл.

Стартовая инфузия в каждой из групп осуществлялась в момент поступления в отделение реанимации, сразу после забора лабораторных анализов. Последующие инфузии Реамберина выполнялись 1 раз в день в период с 10:00 до 14:00. По потребности инфузия в любой из групп дополнялась растворами глюкозы 10 % и стерофундина изотонического. В период нахождения детей в отделении реанимации общий объем вводимой жидкости энтерально и парентерально составлял не более 75 % от физиологической потребности в сутки, рассчитанной по формуле Холидея и Сигара (Holliday—Segar formula). Инфузионные растворы вводились постоянным внутривенным введением в течение суток, за исключением времени введения ССКР.

В контрольную группу включили 76 детей, которые находились на лечении в отделении реанимации за период 2020–2023 гг. в возрасте от 2 до 16 лет с подтвержденным диагнозом ВП и проводимой инфузионной терапией с использованием натрия хлорида 0,9 %, растворов глюкозы 5 % и 10 %.

Все пациенты в обеих группах исследования получали идентичную терапию в эквивалентных дозировках и режимах введения. Антибактериальная терапия назначалась при подтверждении рентгенологической картины пневмонии до получения результатов уточнения возбудителя пневмонии. В качестве стартового антибактериального препарата использовался Цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут.

В проводимом исследовании у всех детей при поступлении производилось бактериологическое исследование биотопов на флору и чувствительность к антибиотикам: отделяемое трахеобронхиального дерева/мазок со слизистой носоглотки, кровь из интактной вены, анализ крови и отделяемого трахеобронхиального дерева на вирусную респираторную панель и атипичных возбудителей методом ПЦР, также проводился экспресс-тест (иммуноферментный анализ) на коронавирус и вирусы гриппа типа А и В. За исключением экспресс-тестов, предварительные результаты поступали в ОРИТ в среднем на 3-и–5-е сут после забора анализов. Учитывая среднюю продолжительность пребывания детей из проспективной группы в ОРИТ 3 [2; 4] сут, большая часть пациентов была выписана до выявления возбудителя пневмонии.

Ежедневно производилась оценка лабораторных показателей воспаления:

- 1) крови с определением уровня лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов стандартными методами (клинический анализ);
- 2) маркеров воспалительного ответа:
 - С-реактивного белка (СРБ) методом иммунотурбидиметрии на автоматических биохимических анализаторах Architect c8000/c16000, (США);
 - прокальцитонина (ПКТ) методом хемилюминесцентного иммуноанализа с применением микрочастиц на автоматическом биохимическом анализаторе Architect i2000, (США);
 - лактатдегидрогеназы (ЛДГ) методом IFCC (The International Federation of Clinical Chemistry and laboratory Medicine — Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины) — стандартизированной реакции с лактатом (лактат-пируват) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c16000, (США);
 - ферритина методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах на полностью автоматическом биохимическом анализаторе Alinity i, (США);
 - ИЛ-6 методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на полностью автоматическом биохимическом анализаторе Cobas e60, (Швейцария);
 - ИЛ-1b, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α), ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа на биохимических анализаторах вошер Hydroflex (Tecan, Австрия)/шейкер Elmi SkyLine, (Латвия), ридер Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Данные лучевой диагностики органов грудной клетки (рентген), ультразвукового исследования легких по протоколу BLUE (Bedside Lung Ultrasound in Emergency — ургентная сонография легких при острой респираторной недостаточности), выполненные аппаратом Samsung My Sono U6 (Корея) на 1, 3, 5-е сут, сопоставлялись с лабораторными показателями воспаления.

Результаты оценки органной дисфункции по шкале pSOFA оценивали в зависимости от лабораторных показателей воспаления, результатов лучевой диагностики и ультразвуковой диагностики органов грудной клетки.

Статистический анализ

Статистический анализ базы данных исследования осуществлялся в программе IBM SPSS Statistics 26-й версии и Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). С учетом распределения, отличного от нормального, количественные показатели представлялись в виде медианы и 25 и 75 квартилей [Me (Q25; Q75)]. Категориальные показатели — это абсолютные значения и процент (абс., %). Оценка различий каче-

ственных показателей выполнена при использовании критерия χ^2 (Пирсона) или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы < 5 . С учетом распределения, отличного от нормального, различия количественных показателей вычислялись с помощью U -критерия Манна—Уитни. Проводился множественный корреляционный анализ (r). При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Группы исследования были сопоставимы по возрасту: 5,0 [2,8; 9,0] лет в основной группе и 6,0 [4,0; 9,3] лет в группе контроля ($p = 0,298$). Однако мальчики преобладали в контрольной группе: 60,5 % (46 человек из 76) против 33,3 % (8 человек из 24) в основной группе ($p = 0,020$). Медиана массы тела детей в основной группе — 19,5 [13,8; 28,3] кг, в контрольной — 21,0 [16,0; 28,3] кг ($p = 0,555$). Группы исследования были также сопоставимы по отсутствию значимой коморбидной патологии: 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 %; $p = 0,240$). В обеих группах не наблюдалось наличие почечной и печеночной дисфункции. ПЦР-положительный результат на вирус SARS-CoV2 в основной группе отмечался у 29,2 % (7 человек), в группе контроля — 0,0 % ($p < 0,001$).

У всех детей в обеих группах наблюдения установлен диагноз ВП (100,0 %) и респираторная дисфункция (100,0 %) с необходимостью проведения оксигенотерапии (100,0 %). В обеих группах наблюдения оксигенотерапия осуществлялась с использованием лицевой маски (100,0 %).

Течение левосторонней ВП в основной группе наблюдалось у 20,8 % (5 человек), в группе контроля — у 21,1 % (16 человек) ($p = 1,0$); течение правосторонней ВП в основной группе — у 45,8 % (11 человек), в группе контроля — 47,4 % (36 человек) ($p = 0,895$); течение двусторонней ВП в основной группе — у 33,3 % (8 человек), в группе контроля — 31,6 % (24 человека) ($p = 1,0$).

Группы сравнения отличались по длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с более ранним переводом в профильное отделение в основной группе: 3,0 [2,0; 4,0;] против 5,0 [3,0; 5,3] сут; $p = 0,006$. Оксигенотерапия прекращалась при достижении сатурации не менее 95 % в течение не менее чем 10–12 ч, отсутствии признаков дыхательной недостаточности. В основной группе наблюдения длительность проведения оксигенотерапии составила 2,0 [1,8; 3,0] сут, тогда как в группе контроля — 4,0 [2,0;

4,0] сут ($p = 0,009$). При этом потребность в оксигенотерапии в первой группе снизилась на 3-и сут госпитализации (поток — 0,0 л/мин), а во второй группе на 3-и сут составила 1,0 л/мин ($p = 0,035$) (табл. 1).

Динамика восстановления органной функции по шкале рSOFA у пациентов, получавших инфузию ССКР, наблюдалась на 3-и сут, в группе контроля — на 5-е сут.

Положительная динамика по данным рентгенографии органов грудной клетки отмечалась на 3-и сут пребывания в реанимации в обеих группах исследования ($p = 0,819$).

Статистический анализ показал, что в группе применения ССКР наблюдались более интенсивные темпы снижения лейкоцитоза и, как следствие, более низкие уровни лейкоцитов на вторые (Ме 14,2 тыс. по сравнению с Ме 18,6 тыс. в контрольной группе; $p = 0,017$), третьи (Ме 11,0 тыс. по сравнению с Ме 16,4 тыс. в контрольной группе; $p < 0,001$) и четвертые (Ме 10,8 тыс. по сравнению с Ме 15,1 тыс. в контрольной группе; $p = 0,016$) сутки нахождения в отделении реанимации. В исследовании выявлено достоверно значимое снижение нейтрофилов на третьи (Ме 7,3 тыс. по сравнению с Ме 10,7 тыс. в контрольной группе; $p = 0,004$) и четвертые (Ме 6,9 тыс. по сравнению с Ме 9,6 тыс. в контрольной группе; $p = 0,035$) сутки нахождения в отделении реанимации. Уровни лимфоцитов и ЛДГ имели статистически значимые различия в течение всего периода наблюдения в условиях отделения реанимации, однако их динамика была не столь выражена. Снижение СРБ к 3-м сут было более значимо в основной группе

(Ме 3,4 мг/л, по сравнению с Ме 18,6 мг/л в контрольной группе; $p < 0,001$), значимые различия сохранялись и на 4-е сут (Ме 3,45 мг/л по сравнению с Ме 16,7 мг/л в контрольной группе; $p < 0,001$). Концентрация ферритина была статистически значимо ниже на 2-е сут в группе применения ССКР (Ме 81,0 нг/мл по сравнению с Ме 208,0 нг/мл в контрольной группе; $p < 0,001$). По динамике ПКТ группы исследования не отличались в течение всех дней наблюдения в отделении реанимации, однако значения данного показателя в единичных случаях выходили за референтные границы в обеих группах, что ставит вопрос о необходимости дальнейшего изучения данного маркера (табл. 2).

В основной когорте пациентов подгруппы исследования, выделенные в зависимости от скорости введения ССКР (5,0 мл/кг/ч [$n = 12$] и 2,5 мл/кг/ч [$n = 12$]), были сопоставимы по объему ежедневной инфузии ССКР, суточному объему внутривенной инфузии, суточному среднечасовому объему жидкости, а также по содержанию ССКР в суточной физиологической потребности и объему суммарной инфузии (табл. 3).

Также согласно данным, представленным в табл. 4, подгруппы исследования не имели различий по уровням маркеров воспалительной реакции на 1-е–3-и сут госпитализации, за исключением исходного уровня ИЛ-1b. У изученных провоспалительных цитокинов отмечалась положительная динамика снижения уровня ИЛ-6 с 23,7 до 1,9 пг/мл ($p = 0,002$) к 3-м сут госпитализации у пациентов группы введения ССКР со скоростью 5,0 мл/кг/ч. В подгруппе с инфузией ССКР 2,5 мл/кг/ч данное снижение не имело статистической значимости

Таблица 1. Показатели оксигенотерапии в группах исследования

Table 1. Indicators of oxygen therapy in the study groups

Сутки госпитализации	Ме [Q1; Q3]		p
	Основная группа (n = 24)	Группа контроля (n = 76)	
Оксигенотерапия (поток, л/мин) до проведения PMS			
1-е сут госпитализации	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,883
2-е сут госпитализации	1,0 [0,8; 2,0]	2,0 [1,0; 2,3]	0,057
3-и сут госпитализации	0,0 [0,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,035
Оксигенотерапия (поток, л/мин) после проведения PMS			
1-е сут госпитализации	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,804
2-е сут госпитализации	1,0 [0,75; 2,0]	2,0 [1,0; 2,5]	0,127
3-и сут госпитализации	0,0 [0,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,083
Длительность проведения оксигенотерапии, количество дней			
До проведения PSM	2,0 [1,8; 3,0]	4,0 [2,0; 4,0]	0,009
После проведения PSM	2,0 [1,75; 3,0]	3,0 [2,0; 4,75]	0,016

[Q1; Q3] — первый и третий квартили; Ме — медиана; PMS — псевдорандомизация.
[Q1; Q3] — the first and third quartiles; Me — median; PMS — propensity score matching.

Таблица 2. Динамика маркеров воспалительного процесса в группах исследования

Table 2. Dynamics of inflammatory markers process in the study groups

Сутки госпитализации	Ме [Q1; Q3]		p
	Основная группа (n = 24)	Группа контроля (n = 76)	
Лейкоциты, 10⁹/л			
1-е сут госпитализации	19,9 [16,6; 22,8]	22,1 [17,4; 25,3]	0,319
2-е сут госпитализации	14,2 [12,6; 16,1]	18,6 [14,8; 22,2]	0,017
3-и сут госпитализации	11,0 [10,2; 12,1]	16,4 [13,2; 19,2]	< 0,001
4-е сут госпитализации	10,8 [9,2; 13,4]	15,1 [13,1; 17,5]	0,016
5-е сут госпитализации	11,7 [8,3; 14,4]	13,0 [11,0; 14,3]	0,523
Нейтрофилы, 10⁹/л			
1-е сут госпитализации	15,5 [12,2; 19,3]	16,3 [12,0; 19,8]	0,931
2-е сут госпитализации	10,2 [8,4; 12,3]	12,7 [8,7; 16,1]	0,114
3-и сут госпитализации	7,3 [6,8; 8,7]	10,7 [7,8; 12,9]	0,004
4-е сут госпитализации	6,9 [5,4; 9,8]	9,6 [7,9; 11,2]	0,035
5-е сут госпитализации	8,1 [5,5; 10,3]	7,6 [6,0; 8,9]	0,864
Лимфоциты, 10⁹/л			
1-е сут госпитализации	2,4 [1,4; 2,9]	4,1 [3,1; 5,7]	< 0,001
2-е сут госпитализации	2,1 [1,5; 2,9]	3,9 [3,0; 5,4]	< 0,001
3-и сут госпитализации	2,1 [1,8; 2,6]	3,9 [3,0; 5,3]	< 0,001
4-е сут госпитализации	2,3 [1,4; 2,6]	3,8 [3,1; 5,0]	0,009
5-е сут госпитализации	2,0 [1,2; 2,5]	3,8 [3,0; 4,6]	0,015
СРБ, мг/л			
1-е сут госпитализации	26,7 [6,5; 49,2]	26,7 [15,4; 85,9]	0,191
2-е сут госпитализации	24,6 [6,5; 37,0]	20,1 [11,7; 54,9]	0,578
3-и сут госпитализации	3,4 [1,0; 10,2]	18,6 [12,5; 57,9]	< 0,001
4-е сут госпитализации	3,45 [1,33; 5,7]	16,7 [9,2; 39,4]	< 0,001
5-е сут госпитализации	6,9 [0,8; 14,4]	14,6 [7,3; 21,8]	0,202
ЛДГ, ЕД/л			
1-е сутки госпитализации	246,0 [228,8; 340,0]	376,5 [240,5; 651,3]	0,011
2-е сутки госпитализации	244,0 [209,5; 296,8]	408,5 [274,0; 634,3]	< 0,001
3-е сутки госпитализации	227,0 [172,3; 280,3]	414,0 [271,9; 539,3]	< 0,001
4-е сутки госпитализации	258,0 [194,8; 345,3]	412,0 [326,0; 566,5]	0,002
5е сутки госпитализации	215,0 [204,0; 227,0]	385,0 [266,0; 491,0]	0,028
Ферритин, нг/мл			
1-е сутки госпитализации	77,5 [38,0; 259,5]	198,00 [53,5; 384,5]	0,184
2-е сутки госпитализации	81,0 [52,5; 223,0]	208,0 [129,6; 413,0]	0,026
3-е сутки госпитализации	73,5 [37,0; 166,0]	200,0 [61,0; 404,0]	0,163
4-е сутки госпитализации	90,5 [42,0; 337,8]	279,0 [120,4; 377,5]	0,402
5-е сутки госпитализации	79,0 [25,0; 683,0]	256,5 [55,0; 424,8]	0,724
ПКТ, нг/мл			
1-е сутки госпитализации	0,19 [0,08; 0,6]	0,19 [0,05; 2,3]	0,190
2-е сутки госпитализации	0,14 [0,08; 0,4]	0,14 [0,05; 5,3]	0,140
3-е сутки госпитализации	0,12 [0,06; 0,2]	0,12 [0,06; 1,4]	0,120
4-е сутки госпитализации	0,11 [0,05; 0,2]	0,11 [0,08; 0,9]	0,110
5-е сутки госпитализации	0,11 [0,03; 0,1]	0,11 [0,06; 0,9]	0,110

[Q1; Q3] — первый и третий квартили; Ме — медиана; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ПКТ — прокальцитонин; СРБ — С-реактивный белок.
 [Q1; Q3] — the first and third quartiles; Me — median; ЛДГ — lactatedehydrogenase; ПКТ — procalcitonin; СРБ — C-reactive protein.

Таблица 3. Сравнение пациентов основной группы с учетом скорости инфузии ССКР**Table 3.** Comparison of patients in the main group, taking into account the rate of infusion of SCCS

Показатели	Me [Q1; Q3]		p
	Скорость инфузии ССКР 5,0 мл/кг/ч (n = 12)	Скорость инфузии ССКР 2,5 мл/кг/ч (n = 12)	
Суточная ФП в жидкости, мл/кг/сут	105,0 [100,0; 113,8]	105,0 [98,7; 125,0]	0,887
Объем рестриктивной волемиической нагрузки (75 % от ФП), мл/кг/сут	78,8 [75,0; 85,3]	78,8 [74,0; 93,8]	0,887
Объем, вводимый энтерально, мл/кг/сут	57,4 [51,0; 64,1]	53,0 [47,8; 61,1]	0,887
Объем внутривенных инфузий, мл/кг/сут	22,2 [20,6; 24,1]	23,8 [22,2; 26,2]	0,378
Объем ежедневной инфузии ССКР, мл	235,0 [162,5; 352,5]	180,0 [130,0; 240,0]	0,242
ССКР в суточной ФП в жидкости, %	9,6 [8,8; 10,1]	9,5 [8,0; 10,3]	0,799
ССКР в суммарной внутривенной инфузии, %	45,1 [41,6; 48,5]	42,5 [38,1; 43,7]	0,266
Введенный суточный среднечасовой объем жидкости, мл/кг/ч	0,9 [0,9; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,378
[Q1; Q3] — первый и третий квартили; Me — медиана; ССКР — сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор; ФП — физиологическая потребность.			
[Q1; Q3] — first and third quartiles; Me — median; ССКР — succinate containing crystalloid solution; ФП — physiological requirement.			

Таблица 4. Сравнение пациентов основной группы с учетом скорости инфузии ССКР по уровням маркеров воспалительной реакции**Table 4.** Comparison of patients in the main group, taking into account the rate of SCCS infusion by levels of inflammatory response markers

Сутки госпитализации	Me [Q1; Q3]		p
	Скорость инфузии ССКР 5,0 мл/кг/ч (n = 12)	Скорость инфузии ССКР 2,5 мл/кг/ч (n = 12)	
ИЛ-6, пг/мл			
1-е	23,7 [7,1; 70,9]	12,0 [5,3; 49,0]	0,410
2-е	4,3 [1,5; 16,1]	2,0 [1,6; 6,6]	0,671
3-и	1,9 [1,6; 2,5]	5,2 [2,0; 12,6]	0,095
ФНО-α, пг/мл			
1-е	1,3 [1,1; 2,4]	1,1 [1,0; 1,5]	0,178
2-е	1,2 [1,0; 1,6]	1,0 [1,0; 1,0]	0,160
3-и	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,766
ИЛ-10, пг/мл			
1-е	12,9 [10,4; 42,1]	15,7 [6,4; 24,0]	0,630
2-е	6,0 [3,7; 8,8]	9,6 [5,0; 14,1]	0,128
3-и	3,5 [2,8; 4,2]	3,9 [2,9; 5,4]	0,345
ИЛ-1b, пг/мл			
1-е	2,1 [1,1; 3,6]	1,0 [1,0; 1,2]	0,033
2-е	1,1 [1,0; 2,7]	1,0 [1,0; 1,5]	0,378
3-и	1,1 [1,0; 1,7]	1,0 [1,0; 1,0]	0,169
[Q1;Q3] — первый и третий квартили; Me — медиана; ИЛ-1b — интерлейкин 1b; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ИЛ-10 — интерлейкин 10; ССКР — сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор; ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа.			
[Q1;Q3] — first and third quartiles; Me — median; ИЛ-1b — interleukin 1b; ИЛ-6 — interleukin 6; ИЛ-10 — interleukin 10; ССКР — succinate containing crystalloid solution; ФНО-α — tumor necrosis factor α.			

(с 12,0 до 5,2 пг/мл; $p = 0,097$). Аналогичные результаты были отмечены в динамике снижения уровня ФНО- α : с 1,3 до 1,0 пг/мл в первой подгруппе ($p = 0,012$), но без достоверного результата во второй (с 1,1 до 1,0 пг/мл; $p = 0,348$). Однако противовоспалительный цитокин ИЛ-10 значимо снижался в обеих подгруппах: с 12,9 до 3,5 пг/мл ($p < 0,001$) и с 15,7 до 3,9 пг/мл ($p = 0,003$) соответственно. Для уровня ИЛ-1b не получено значимой динамики снижения в обеих подгруппах наблюдения (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа были установлены статистически значимые взаимосвязи: прямая связь маркера воспалительного ответа (ИЛ-6) со шкалой органной дисфункции рSOFA ($r = 0,457$, $p = 0,049$) и обратная связь доли ССКР в суммарной внутривенной инфузии с уровнем ЛДГ на 3-и сут ($r = -0,506$, $p = 0,023$).

Динамика маркеров воспаления отражала положительный эффект включения в схему лечения ВП ССКР. Это позволило сократить сроки нахождения пациентов в отделении реанимации в среднем на один койко-день и обеспечить более ранний перевод в профильное отделение, снизить длительность проведения оксигенотерапии в среднем на двое суток. Нормализация органной функции по шкале рSOFA у пациентов, получавших ин-

фузию ССКР, наблюдалась на 3-и сут, в группе контроля — на 5-е сут ($p = 0,034$).

Увеличение скорости инфузии ССКР до 5,0 мл/кг/ч сопровождалось усилением противовоспалительного эффекта, что подтверждалось статистически значимым увеличением темпа снижения ИЛ-6, ФНО- α .

Обсуждение

Роль энергетического обмена клетки в воспалительной реакции зачастую сильно недооценивается. Внутриклеточный, эндогенный сукцинат является ведущим метаболическим переключателем, обеспечивающим адаптацию иммунных клеток к условиям гипоксического энергодефицита, являясь таким образом одной из главных провоспалительных молекул [13, 14], в то время как экзогенный сукцинат в составе ССКР имеет противоположный механизм действия, способствуя подавлению воспалительной реакции посредством нормализации энергетического обмена в иммунных клетках [10, 15]. В настоящее время медицинское сообщество стремится к поиску методов подавления избыточной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым течением ВП. Имеются единичные исследова-

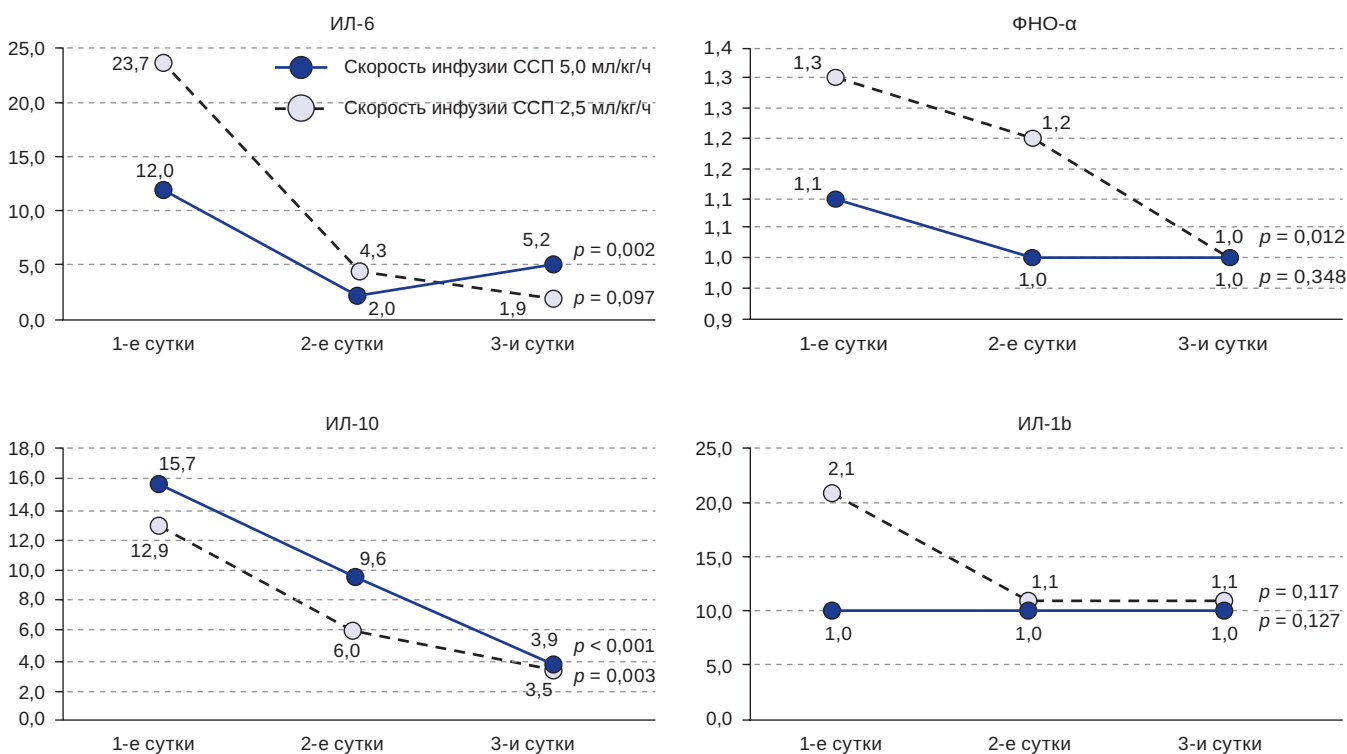


Рис. 1. Динамика изменений маркеров воспалительной реакции в подгруппах исследования (ИЛ-1b — интерлейкин 1b; ИЛ-6 — интерлейкин 6; ИЛ-10 — интерлейкин 10; ФНО- α — фактор некроза опухолей альфа).

Fig. 1. Dynamics of changes of inflammatory markers process in the study subgroups (ИЛ-1b — interleukin 1b; ИЛ-6 — interleukin 6; ИЛ-10 — interleukin 10; ФНО- α — tumor necrosis factor α).

ния, посвященные применению ССКР при ВП [16–19], однако в них не задействованы рутинные показатели воспалительной реакции. В проведенном исследовании применение ССКР являлось вспомогательным методом для подавления избыточной воспалительной реакции, возникающей при тяжелом течении ВП. Несомненно, основным способом лечения остается этиотропная терапия. Существует большое количество исследований, посвященных применению ССКР при прочих состояниях, сопровождающихся избыточной воспалительной реакцией, однако в этих исследованиях не затрагивается вопрос корреляции применения ССКР с рутинными лабораторными показателями воспаления. Из имеющихся данных, нами, как и большинством авторов, установлено, что применение ССКР сопровождается усиленным подавлением воспалительной реакции, что отражается в снижении СРБ на 3-и и 5-е сут [20], нормализацией лейкоцитарной формулы [21].

Ограничение исследования

Выполненное исследование является, по сути, пилотным в педиатрической интенсивной терапии. В схожих исследованиях не рассматриваются противовоспалительная роль сукцинатов в составе ССКР и кор-

реляция между введением ССКР и динамикой маркеров воспаления. Серьезным ограничением работы является небольшое количество подобных исследований, ограниченный пул изучаемых лабораторных данных.

Выводы

Эффективность применения сукцинатсодержащего препарата в комплексе интенсивной терапии тяжелой формы ВП подтверждается статистически значимой положительной динамикой маркеров воспаления, улучшением исходов в виде сокращения длительности проведения оксигенотерапии и пребывания в отделении реанимации, улучшением показателей по шкале pSOFA.

Режим внутривенной инфузии сукцинатсодержащего препарата 5,0 мл/кг/ч в комплексе с интенсивной терапией тяжелой формы ВП оказывает более выраженный эффект, чем инфузия 2,5 мл/кг/ч, в снижении уровня воспалительных маркеров ИЛ-6, ФНО- α .

Целесообразно дальнейшее изучение применения сукцинатсодержащих препаратов в комплексной терапии тяжелой формы ВП и иных заболеваний, сопровождающихся выраженным воспалительным ответом.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи. Все авторы подтверждают полную независимость от спонсора в получении и интерпретации данных, формулирование выводов, а также в своем решении опубликовать работу.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest related to the conducted research and the publication of this article. All authors confirm their complete independence from the sponsor in obtaining and interpreting data, formulating conclusions and decision to publish.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated equally in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Подольская детская больница», протокол № 240 от 10.11.2021 г. Исследование было выполнено в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации, пересмотренной в 2013 году.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local Ethical Committee of Podolsk Children's Hospital (reference number: 240-10.11.2021). The study meets the principles of the Helsinki Declaration as revised in 2013.

Информация о финансировании. Работа выполнена в рамках гранта ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия.

Funding source. The work was supported by a grant from LLC NTFF POLYSAN, Russia.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, могут быть получены от ответственного автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. Data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID авторов:

Лазарев В.В. — 0000-0001-8417-3555
 Анчутин П.Е. — 0000-0002-5382-7197
 Быков М.В. — 0000-0003-4537-2548
 Смирнов Д.А. — 0000-0002-8065-1940

Пчелинцева Т.А. — 0009-0009-2582-9070
 Фролов Н.С. — 0000-0002-7540-1365
 Махачилаева Х.М. — 0009-0006-9039-0701
 Голубев Б.И. — 0000-0002-6091-4782

Литература/References

- [1] Kassebaum N., Kyu H.H., Zoeckler L., et al. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(6): 573. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0250
- [2] Thomas J., Pociute A., Kevalas R., et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr.* 2020 Jan 9; 46(1): 4. DOI: 10.1186/s13052-020-0770-3
- [3] Yun K.W., et al. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol.* 2019; 36(02): 54–7. DOI: 10.1055/s-0039-1691801
- [4] Elemraïd M.A., Rushton S.P., Thomas M.F., et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79(4): 458–62. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.006
- [5] 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.
- [6] Prakash Y.S., Pabelick C.M., Sieck G.C. Mitochondrial Dysfunction in Airway Disease. *Chest.* 2017 Sep; 152(3): 618–26. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.020
- [7] Van der Blik A.M., Sedensky M.M., Morgan P.G. Cell Biology of the Mitochondrion. *Genetics.* 2017; 207(3): 843–71. DOI: 10.1534/genetics.117.300262
- [8] Sorrentino V., Menzies K.J., Auwerx J. Repairing Mitochondrial Dysfunction in Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018 Jan; 58: 353–89. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104908
- [9] Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., et al. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity.* 2014; 41(4): 518–28. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.008
- [10] Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. [Lukyanova L.D. Signaling mechanisms of hypoxia. M., 2019 (In Russ)]
- [11] Choi I., Son H., Baek J.H. Tricarboxylic Acid (TCA) Cycle Intermediates: Regulators of Immune Responses. *Life (Basel).* 2021; 11(1): 69. DOI: 10.3390/life11010069
- [12] Лазарев В.В., Анчутин П.Е., Мегерян М.М. и др. Влияние инфузии сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора на систему гемостаза детей с тяжелым течением внебольничной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2024; 20(5): 24–30. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-5-24-30 [Lazarev V.V., Anchutin P.E., Megeryan M.M., et al. Effect of Succinate Crystalloid Solution on Hemostasis in Children with Severe Community-acquired Pneumonia. *General Reanimatology.* 2024; 20(5): 24–30. DOI: 10.15360/1813-9779-2024-5-24-30 (In Russ)]
- [13] Littlewood-Evans A., Sarret S., Apfel V. et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *J Exp Med.* 2016; 213(9): 1655–62. DOI: 10.1084/jem.20160061
- [14] Harber K.J., de Goede K.E., Verberk S.G.S., et al. Succinate Is an Inflammation-Induced Immunoregulatory Metabolite in Macrophages. *Metabolites.* 2020; 10(9): 372. DOI: 10.3390/metabo10090372
- [15] Лхагвадорж Ч., Содном Ю. Включение Реамберина в схему инфузионной терапии пациентов с алкогольной интоксикацией. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020; 6: 14–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-14-18 [Lhagvadorzh Ch., Sodnom Yu. Reamberin inclusion in infusion therapy of patients with alcoholic intoxication. *Clinical and Experimental Pharmacology.* 2020; 6: 14–8. DOI: 10.30906/0869-20 (In Russ)]
- [16] Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю. и др. Возможности коррекции гипервоспаления при Covid-19. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66(3–4): 40–8. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-40-48 [Simutis I.S., Boyarinov G.A., Yuriev M.Yu., et al. Possibilities of Hyperinflammation Correction in COVID-19. *Anti-biotics and Chemotherapy.* 2021; 66(3–4): 40–8. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-40-48 (In Russ)]
- [17] Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. Грипп у детей. Гематологические показатели интоксикации, детоксикационная терапия. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015; 78(5): 33–6. [Mikhailova E.V., Chudakova T.K. Influenza in children: clinical picture, hematological indicators of intoxication, detoxification therapy. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2015; 78(5): 33–6 (In Russ)]
- [18] Ратникова Л.И., Картополова Е.В. Влияние патогенетической терапии гриппа на продукцию оксида азота и купирование интоксикационного синдрома. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2016; 4(17): 100–3. [Ratnikova L.I., Kartopolova Ye.V. The effect of pathogenetic therapy of influenza on the production of nitric oxide and the relief of intoxication syndrome. *Infectious diseases: news, opinions, training.* 2016; 4(17): 100–3 (In Russ)]

- [19] Стоева Т.В., Титкова Е.В., Сытник В.В. и др. Коррекция метаболических нарушений при вторичном ацетонемическом синдроме в условиях острой респираторной вирусной инфекции у детей. *Здоровье ребенка*. 2018; 13(8): 736–42. [Stoeva T.V., Titkova E.V., Sytnik V.V., et al. Correction of metabolic disorders in secondary acetonemic syndrome on the background of acute. Respiratory infection in children. *Child's health*. 2018; 13(8): 736–42 (In Russ)]
- [20] Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей. *Медицинский альманах*. 2019; 5–6(61). DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-53-57 [Zavyalkin V.A., Barskaya M.A. An integrated approach to the treatment of diffuse peritonitis in children. *Medical almanac*. 2019; 5–6(61) (In Russ)]
- [21] Юсупов Ш.А., Шамсиев А.М., Атакулов Ж.О. и др. Оценка интенсивности синдрома эндогенной интоксикации у детей с распространенным аппендикулярным перитонитом. *Медицинский альманах*. 2019; 5–61(5–6): 57–61. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-5-57-61 [Yusupov Sh.A. Assessment of the intensity of endogenous intoxication syndrome in children with advanced appendicular peritonitis. *Medical almanac*. 2019; 61(5–6): 57–61 (In Russ)]