

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСЕ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА: ОБЗОР ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ

Артамонов В.А.

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: vladimir.artamonov.90@inbox.ru

Исследование посвящено проблеме высокой летальности пациентов с септическим шоком, что объясняется сложностями диагностики, отсутствием стандартизации лечения и междисциплинарными барьерами. Актуальность работы обусловлена недостаточностью современных протоколов лечения, основой которых представляются своевременное хирургическое вмешательство, рациональная антибактериальная терапия и вазопрессорная поддержка. Целью обзора является анализ роли аскорбиновой кислоты в патогенезе и лечении септического шока. Материалы и методы включают систематический поиск публикаций в базах данных MEDLINE, Embase, PubMed, Scopus за период с 2000 по 2024 годы, а также анализ международных рекомендаций и конференционных материалов, в результате чего было отобрано и проанализировано более 50 источников. В обзор включена отдельная ранняя работа, остающаяся актуальной к 2025 году. Аскорбиновая кислота демонстрирует антиоксидантный, противовоспалительный и иммуномодулирующий потенциал, однако ее эффективность варьирует в зависимости от локализации очага инфекции и дозировок. Особое внимание уделено сложностям измерения уровня аскорбиновой кислоты из-за ее химической нестабильности и необходимости использования высокоточных методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия, что ограничивает рутинное применение в клинической практике. Экспериментальные и клинические данные выявили улучшение микрососудистой реактивности и снижение потребности в вазопрессорах, но крупные исследования и метаанализы показывают противоречивые результаты, особенно у пациентов с абдоминальным сепсисом. В заключение подчеркивается, что применение аскорбиновой кислоты требует персонализации с учетом особенностей клинических субфенотипов сепсиса, а дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию режимов терапии для конкретных групп пациентов.

Ключевые слова: септический шок, роль аскорбиновой кислоты, методы диагностики, адьювантная терапия.

THE POTENTIAL ROLE OF ASCORBIC ACID IN THE COMPLEX OF ADJUVANT THERAPY OF SEPTIC SHOCK: A REVIEW OF PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Artamonov V.A.

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, e-mail: vladimir.artamonov.90@inbox.ru

The study is devoted to the problem of high mortality in patients with septic shock, due to the difficulties of diagnosis, lack of standardization of treatment and interdisciplinary barriers. The relevance of the work is emphasized by the insufficiency of modern treatment protocols, which are based on timely surgical intervention, rational antibacterial therapy and vasopressor support. The purpose of the review is to analyze the role of ascorbic acid in the pathogenesis and treatment of septic shock. Materials and methods include a systematic search of publications in the MEDLINE, Embase, PubMed, and Scopus databases for the period from 2000 to 2024, as well as an analysis of international recommendations and conference materials, as a result of which more than 50 sources were selected and analyzed. The review includes a separate early work that remains relevant by 2025. Ascorbic acid demonstrates antioxidant, anti-inflammatory, and immunomodulatory potential, but its effectiveness varies depending on the location of the infection site and dosages. Particular attention is paid to the difficulties of measuring ascorbic acid levels due to its chemical instability and the need to use high-precision methods such as high-performance liquid chromatography and mass spectrometry, which limits routine use in clinical practice. Experimental and clinical data have shown an improvement in microvascular reactivity and a decrease in the need for vasopressors, but large studies and meta-analyses show contradictory results, especially in patients with abdominal sepsis. In conclusion, it is emphasized that the use of ascorbic acid requires personalization, taking into account the characteristics of clinical subphenotypes of sepsis, and further research should be aimed at optimizing treatment regimens for specific groups of patients.

Keywords: septic shock, the role of ascorbic acid, diagnostic methods, adjuvant therapy.

Введение

Несмотря на значительные успехи современной медицины, септический шок остается основной причиной летальности в отделениях интенсивной терапии. Внедрение современных рекомендаций по контролю очага инфекции, инфузионной терапии, антибактериальной терапии и применению вазопрессоров не решает проблему полностью, поскольку остаются неизученными вопросы своевременности и объема хирургического вмешательства [1, 2]. Летальность среди пациентов с септическим шоком достигает 70% в ряде стран, что подчеркивает необходимость совершенствования подходов к лечению [3]. Ранняя диагностика и адекватная санация очага инфекции являются ключевыми факторами предотвращения развития полиорганной недостаточности. Недостаточная унификация протоколов, в том числе и адъювантной терапии, и отсутствие координации между специалистами различных областей усугубляют ситуацию, делая необходимым дальнейшее развитие стратегий лечения для повышения выживаемости и снижения нагрузки на систему здравоохранения.

Цель исследования: обобщение и анализ данных по роли аскорбиновой кислоты в патогенезе и терапии септического шока.

Материалы и методы исследования

Анализ публикаций был проведен в соответствии с протоколом Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), который обеспечивает прозрачность и полноту систематических обзоров, включая этапы поиска, отбора и анализа данных [4]. Источниками данных для исследования стали базы данных MEDLINE, Embase, PubMed и Scopus, а также материалы конференций, посвященных изучению роли аскорбиновой кислоты (АК) в патогенезе септического шока. Для поиска литературы использовались такие ключевые слова, как «септический шок», «абдоминальный сепсис», «патогенез», «аскорбиновая кислота», «концентрация», «физиологическая функция», «лечение», «НАТ-терапия». Дополнительно рассматривались отчеты международных организаций здравоохранения, связанные с диагностикой и лечением септического шока, а также актуальные обзоры применения АК в интенсивной терапии. Временные рамки поиска охватывали период с 2000 года по 2024 год. В обзор было включено 53 источника, которые прошли тщательный анализ и оценку. Несмотря на заявленные временные рамки анализа, в обзор была включена более ранняя работа J.H. Cradon, C.C. Lund (1940), поскольку этот источник предоставляет фундаментальные данные, которые остаются актуальными и в 2025 году для интерпретации современных исследований и ретроспективного анализа. Включение данной публикации обусловлено ее вкладом в развитие теоретических концепций, лежащих в основе современных подходов к терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Септический шок представляет собой наиболее тяжелый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями и высокой смертностью [3]. Это состояние возникает вследствие комплексного воздействия инфекционных агентов и их токсинов на иммунную систему организма, приводящего к дисрегуляторному воспалительному ответу.

Абдоминальный сепсис, осложненный шоком, представляет собой критическое состояние, развивающееся как осложнение неконтролируемого инфекционно-воспалительного процесса в органах брюшной полости или забрюшинного пространства, характеризующееся сочетанием системного воспалительного ответа, персистирующей тканевой гипоперфузии, полиорганной дисфункции и артериальной гипотензии, не поддающейся адекватной инфузионной терапией.

Первое краткое и логическое определение сепсиса было сформулировано в 1991 году на согласительной конференции в Чикаго, известной как «Сепсис-1». Септический шок определялся как состояние, при котором гипоперфузия тканей сохраняется даже после коррекции объема циркулирующей жидкости. В 2001 году на конференции Surviving Sepsis Campaign была представлена обновленная концепция «Сепсис-2», в которой были уточнены предшествующие дефиниции и предложен новый набор диагностических критериев [5].

В 2016 году состоялся переход к «Сепсис-3», где сепсис стал трактоваться как угрожающее жизни состояние, возникающее в результате дисрегуляторной реакции организма на инфекцию, сопровождаемое органной дисфункцией и увеличением баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) на два и более пункта от исходных значений [6].

В 2021 году в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (SSC) были добавлены дополнительные критерии, уточняющие диагностику и лечение септического шока, с акцентом на важность ранней диагностики и своевременного начала терапии [2].

В 2024 году в российских национальных клинических рекомендациях по сепсису была предложена следующая формулировка: сепсис – это патологический процесс, обусловленный генерализованным (системным) воспалительным ответом на инфекцию любой природы, сопровождающийся острой органной дисфункцией [1].

Отдельно выделяется категория рефрактерного септического шока, характеризующаяся необходимостью применения высоких доз вазопрессоров (более 0,5 мкг/кг/мин норадреналина или его эквивалента) в течение 6 часов и более, с резистентностью к проводимой инфузионной терапии [7]. Пациенты данной категории часто недостаточно представлены в масштабных исследованиях, имеют высокий уровень летальности (до 80–

90%), что приводит к дефициту убедительных доказательств эффективности лечения среди этой специфической группы больных [8, 9].

Факторы риска развития септического шока могут быть разделены на несколько категорий. Пациентзависимые факторы включают возраст старше 65 лет или младше 1 года, иммуносупрессию (например, ВИЧ, химиотерапию, глюкокортикоиды), а также хронические заболевания, такие как ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и цирроз печени. Инфекционно-зависимые факторы связаны с источником инфекции, поздним началом антибиотикотерапии и устойчивостью патогенов. Клинико-лабораторные факторы включают высокий уровень лактата, острую почечную/печеночную недостаточность и нарушение сознания. Генетические факторы включают полиморфизмы генов, связанные с гипервоспалительным ответом. Социально-экономические факторы охватывают низкий доход и ограниченный доступ к медицинской помощи. Эти факторы способствуют развитию септического шока и требуют учета при диагностике и лечении.

Такая систематизация подчеркивает многоаспектный характер проблемы септического шока. Оптимизация диагностических и лечебных стратегий с учетом этих факторов может существенно повысить шансы на благоприятный исход для пациентов.

В настоящее время основными рекомендациями для лечения септического шока являются контроль очага инфекции, инфузионная терапия, антибактериальная терапия и применение вазопрессоров. Тем не менее, существуют разногласия относительно сроков начала хирургического лечения и его объема [10, 11]. Согласно рекомендациям SSC от 2021 года, первоочередным мероприятием должно быть немедленное хирургическое устранение очага инфекции. Диагностические трудности возникают из-за неспецифичности симптомов и возможности их маскировки под симптомы других заболеваний.

Исследования показывают, что своевременный контроль над источником инфекции и рациональная антибиотикотерапия являются важными прогностическими факторами выживаемости [12]. Однако без эффективного удаления первичного очага инфекции антибактериальная терапия оказывается малоэффективной. При ведении пациентов с интраабдоминальной инфекцией необходимо регулярно оценивать анатомическое распространение инфекционного процесса, выявлять вероятные возбудители, оценивать риски развития резистентности к антимикробным средствам, источник и тяжесть инфекционного процесса, а также текущее клиническое состояние больного для оптимизации лечебной стратегии [13].

Сепсис как органная дисфункция в ответ на инфекцию сопровождается значительными метаболическими и иммунными нарушениями, затрагивая ключевые биохимические процессы. Одним из критически значимых элементов в патогенезе сепсиса является дисбаланс

антиоксидантной системы, в частности резкое снижение концентрации АК в сыворотке крови, тканях и органах.

Физиологически АК поддерживает целостность эндотелия, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов и стимулирует выработку интерферонов, однако при сепсисе ее уровень катастрофически падает вследствие повышенного расхода на компенсацию оксидатного стресса, а также в результате нарушения всасывания в кишечнике и почечных потерь. Патологическое снижение концентрации АК ассоциировано с прогрессированием полиорганной недостаточности, нарушением микроциркуляции и потребностью в вазопрессорах.

В организме человека АК обладает плеiotропным эффектом и крайне необходима для нормального протекания многих биохимических процессов. Она улучшает тканевое дыхание путем переноса молекул водорода, способствует утилизации глюкозы в цикле Кребса, снижая уровни лактата и пирувата; кроме того, витамин С стабилизирует двухвалентное железо в гемоглобине, защищает катехоламины от окисления и стимулирует синтез коллагена, а также участвует в метаболизме холестерина и синтезе стероидов [14].

Антиоксидантные свойства АК проявляются в снижении проницаемости эндотелия сосудов, ослаблении клеточного апоптоза и уменьшении образования свободных радикалов через подавление активности оксидаз НАДФН. АК уменьшает эндотелиальную проницаемость и апоптоз клеток при критических состояниях [15], а также влияет на иммунную систему, регулируя функцию макрофагов, усиливая дифференцировку лимфоцитов и продукцию интерферонов [16].

Экспериментальные исследования показали, что АК способна нормализовать баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, снижая уровни воспалительных медиаторов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и увеличивая концентрацию противовоспалительных (IL-10), что критически важно для ограничения аутоиммунного повреждения тканей [17].

Также описаны синергические эффекты АК в комбинации с некоторыми антибактериальными препаратами. Например, у мышей с сепсисом и острой почечной недостаточностью высокие дозы АК в сочетании с низкими дозами амфотерицина демонстрировали лучшую выживаемость и меньшее грибковое поражение внутренних органов по сравнению с терапией только амфотерицином В [18]. В очень высоких дозах АК может действовать как прооксидант, хотя это не доказано *in vivo*, только в эксперименте [19], и даже имеет прямое бактериостатическое действие при ее высоких концентрациях [20]. АК также необходима для поддержания уровня эндогенных вазопрессоров и адекватной реакции сосудов на вазопрессорные агенты [21].

В процессе эволюции люди утратили способность синтезировать АК из-за мутации гена L-гулонолактоноксидазы (GULO), отвечающего за финальный этап ее биосинтеза [22]. Потеря способности к синтезу АК, вероятно, компенсирована изменениями в фармакокинетике, такими как повышенная абсорбция, рециркуляция и обратный захват АК в почках [23]. Исследования показывают, что распространенность дефицита АК высока среди населения с низким уровнем доходов и лиц, злоупотребляющих алкоголем и курением [24, 25].

Однако пероральное профилактическое применение АК оказалось неэффективным. С увеличением дозы до 200 мг в тонком кишечнике абсорбируется не более 70%. При дальнейшем повышении дозы выше 1 г всасывание уменьшается до 50–20%. Также абсорбция в кишечнике снижается, если уровень АК в крови достаточный [26]. Абсорбция АК через кишечник регулируется активностью натрийзависимых транспортеров (SVCT1 и SVCT2), которые имеют ограниченную пропускную способность при уровне АК в плазме >50 мкмоль/л, и дополнительный прием пер ос не повышает ее концентрацию. Транспорт в ткани регулируется теми же транспортерами (SVCT1 и SVCT2), что объясняет вариативность накопления в разных органах.

Активный контролируемый транспорт АК важен для выживания, что было продемонстрировано в экспериментах на мышах с дисфункцией SVCT2, умиравших вскоре после рождения от дыхательной недостаточности и тяжелого внутричерепного кровоизлияния [27]. В последующих исследованиях был выявлен ряд полиморфизмов транспортера SVCT, которые могут существенно влиять на фармакокинетику АК [28].

АК оказывает комплексное воздействие на патофизиологические процессы при септическом шоке, предположительно стимулируя кору надпочечников и способствуя синтезу вазоактивных веществ [29]. Ее антиоксидантные свойства важны для уменьшения окислительного стресса, вызванного активными формами кислорода и азота, что предотвращает повреждение клеточных мембран, белков и ДНК, снижая эндотелиальную дисфункцию и полиорганную недостаточность.

Определение уровня АК приобретает все большее значение в клинической практике для оценки нутритивного статуса и мониторинга терапии. Современные аналитические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), масс-спектрометрия и электрохимические сенсоры, обеспечивают высокую чувствительность и специфичность измерений.

В работе S.J. Padayatty и M. Levine подчеркнута важность предварительного скрининга пациентов на дефицит АК перед началом терапии, так как пациенты с дефицитом могут получить большую пользу от лечения [15]. Лишь четверть исследований по применению АК у пациентов в критических состояниях включает измерение концентрации АК, причем в

большинстве случаев методика исследования не была подробно описана. Лишь несколько недавних исследований [30, 31, 32] предоставляют подробную информацию о преаналитических и аналитических процедурах.

Определение концентрации АК осложняется ее химической нестабильностью, что требует строгого контроля на всех этапах анализа, особенно на преаналитической стадии. Основные используемые методы включают ВЭЖХ с УФ-детектором, масс-спектрометрию, электрохимические сенсоры и ферментативные методы.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с УФ-детектированием обладает высокой специфичностью и чувствительностью и позволяет одновременно определять дегидроаскорбиновую кислоту. Время анализа невелико, однако требуются стабилизация образцов и использование дорогостоящего оборудования. Исследование L. Robitaille и L.J. Hoffer показало преимущества упрощенного метода ВЭЖХ-УФ, который оказался дешевле, проще в настройке и обеспечивал большую стабильность образцов [33].

Масс-спектрометрия (ЖХ-МС/МС) сочетает ВЭЖХ с tandemной масс-спектрометрией для идентификации молекул по масс-зарядовому соотношению. Метод характеризуется сверхвысокой чувствительностью. Но высокая стоимость и сложность эксплуатации ограничивают его применение в повседневной практике. Примером является работа С. Abe с соавторами, разработавших метод ВЭЖХ-ESI-MS/MS с рекордно низким пределом обнаружения (1 пг/мл) вещества [34].

Действие электрохимических сенсоров основано на принципе окисления АК на электроде с регистрацией электрического тока. Метод быстрый и портативный, но результат зависит от влияния примесей и ограничен стабильностью сенсоров. Сенсор на основе оксида графена и квантовых точек CdTe, описанный в исследовании 2019 года, продемонстрировал высокую чувствительность и селективность в определении АК [35].

Ферментативный метод характеризуется низкой специфичностью из-за возможных интерференций с другими антиоксидантами. Исследование M. Romeu-Nadal и коллег показало преимущество метода ВЭЖХ перед ферментативным, который недооценивает содержание АК на 37% и не способен определять общее содержание витамина С [36]. Понятие нижней границы нормы появилось еще в очень ранних исследованиях, где предполагалось, что уровни ниже 23 и 28 мкмоль/л свидетельствуют о дефиците АК [37]. В одном из европейских эпидемиологических исследований населения пяти стран показано, что референсный диапазон АК составляет 6,25–116,81 мкмоль/л [38]. Несовершенства методологии могут приводить к искажениям результатов. В 2020 году T.B. Collie Jake с коллегами провели обзор литературы и разработали протокол преаналитики с подробным указанием правил забора,

хранения и транспортировки биоматериала. ВЭЖХ неофициально признана золотым стандартом для количественного определения содержания витамина С [39].

Несмотря на значительный прогресс в хирургии, антимикробной терапии и методах органной поддержки, разработка адьювантных стратегий для улучшения исходов у пациентов с септическим шоком остается актуальной задачей. В последние годы внимание ученых привлечено к потенциалу АК как многофункционального агента с антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Экспериментальные и клинические данные демонстрируют ее способность снижать оксидативный стресс, улучшать эндотелиальную функцию и модулировать иммунный ответ. Однако эффективность и безопасность высоких доз АК при септическом шоке остаются предметом дискуссий из-за противоречивости имеющихся исследований.

Ретроспективное исследование Р.Е. Marik и соавторов продемонстрировало значительное снижение госпитальной летальности (8,5% против 40,4%) и уменьшение продолжительности вазопрессорной поддержки ($18,3 \pm 9,8$ ч против $54,9 \pm 28,4$ ч) у пациентов с септическим шоком, получавших комбинацию АК, тиамина и гидрокортизона. Также наблюдались снижение потребности в заместительной почечной терапии и улучшение по шкале SOFA и уровням прокальцитонина [40].

После публикации работы Р. Marik и соавторов множество исследований было проведено для проверки эффективности АК у пациентов с сепсисом и септическим шоком [41, 42, 43]. Однако полученные результаты оказались разными. Ранее в исследовании А.А. Fowler, опубликованном в 2014 году, авторы подтвердили безопасность и положительное влияние высоких доз АК на органную дисфункцию и потребность в вазопрессорах у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [31]. Различия в результатах могли быть связаны с особенностями дизайна исследований, включая режимы дозирования и выбор базовой терапии [44].

Также отмечается, что в некоторых исследованиях по применению АК в качестве монотерапии или в комбинации с тиамином и/или гидрокортизоном в контрольной группе использование гидрокортизона было неконтролируемым. Кроме того, необходимо учитывать гетерогенность пациентов с сепсисом, которая в первую очередь объясняется различиями в локализации первичного очага инфекции. Например, исследования показали более высокую смертность при пневмонии, тогда как при уросепсисе отмечена относительно низкая летальность. Локализация инфекции выступает независимым фактором, влияющим на исходы [45, 46]. При разделении на клинические субфенотипы сепсиса у пациентов с интраабдоминальной локализацией очага инфекции наблюдалась более выраженная провоспалительная реакция с более частым присоединением вторичной инфекции [47]. Эти

данные позволяют предположить, что некоторые подгруппы пациентов могут получать больше пользы от внутривенной терапии АК.

Экспериментальные исследования подтверждают эффективность высоких доз АК при сепсисе. В своей работе Y.R. Lankadeva с соавторами показали, что АК предотвращает снижение артериального давления, улучшает перфузию органов и снижает уровень провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения почек и печени [48]. В другом исследовании на крысах с моделью абдоминального сепсиса АК уменьшала отек легких, инфильтрацию нейтрофилов и деструкцию альвеол, подавляя окислительный стресс и воспаление [49].

Клинические исследования показывают разнонаправленные результаты. Например, в ретроспективном исследовании 2018 года W. Kim с соавторами отметили снижение госпитальной летальности и улучшение рентгенологической картины у пациентов с тяжелой пневмонией при назначении высоких доз АК [50].

В марте 2022 года Jean-Remi Lavillegrand с коллегами опубликовали исследование, в котором было показано, что применение АК у пациентов с септическим шоком улучшает периферическую перфузию и микрососудистую реактивность независимо от уровня витамина С в плазме. Применение АК улучшало микрососудистую реактивность ($p=0,0004$), снижало выраженность синдрома Марика ($p=0,06$) и уменьшало время заполнения капилляров ($p\leq 0,0003$). Положительные эффекты наблюдались у пациентов как с дефицитом витамина С, так и без него [30].

Метаанализ W. Na и соавторов, опубликованный в 2021 году, включающий девять РКИ с участием 1427 пациентов, показал положительный эффект НАТ-терапии на динамику SOFA в первые 72 часа и сокращение времени применения вазопрессоров у пациентов с сепсисом [51].

Результаты двух крупных РКИ, CITRIS-ALI и LOVIT, оказались противоречивыми. В CITRIS-ALI, опубликованном в 2019 году, не было обнаружено существенных различий в уровне тромбомодулина, С-реактивного белка и динамике SOFA между группами ($p>0,05$) [14]. В исследовании LOVIT, опубликованном в 2022 году, у пациентов, получавших АК, был зафиксирован более высокий риск смерти или стойкой органной дисфункции через 28 дней, чем при приеме плацебо [43]. Противоречивость результатов, возможно, обусловлена гетерогенностью исследуемых групп.

Проведенный в 2022 году метаанализ, включавший 10 РКИ и 7096 пациентов, не выявил значительных различий в долгосрочной смертности между группами, получавшими АК в монотерапии или в сочетании с другими адъювантами, по сравнению с обычными методами лечения [52]. Метаанализ 2024 года, выполненный J. Deng с соавторами, подтвердил

эффективность НАТ-терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком, в нем отмечены уменьшение продолжительности вазопрессорной поддержки и снижение баллов по шкале SOFA через 72 часа терапии, но с увеличением срока госпитализации [53].

Если проанализировать исследования с точки зрения локализации очага инфекции, то можно проследить закономерность. Так, в исследованиях, которые показали положительные эффекты от применения АК, пациенты имели преимущественно очаг инфекции в легких. А исследования, которые показали отсутствие эффекта от терапии АК, включали пациентов преимущественно с интраабдоминальной локализацией очага инфекции. К примеру, в исследовании А.А. Fowler с соавторами, опубликованном в 2014 году, только двое пациентов были с абдоминальной инфекцией [31]. А в исследовании 2022 года, проведенном Patrice Rosengrave с соавторами, источник инфекции был преимущественно интраабдоминальной локализации [32].

Заключение

АК, обладая антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, выглядит перспективным средством для улучшения исходов у пациентов с септическим шоком, однако ее эффективность и безопасность требуют дальнейшего изучения. Несмотря на многочисленные исследования, точные механизмы изменения концентрации АК при сепсисе и ее роль в патогенезе остаются неясными. Определение концентрации АК в клинической практике вызывает определенные трудности, связанные с технологической сложностью методов и уязвимостью проб на преаналитическом этапе. Многие клиники вынуждены передавать анализы сторонним исполнителям, что делает рутинное определение АК труднодоступным. Соблюдение строгих преаналитических протоколов критично для достоверности результатов, но, пока анализ АК остается трудоемким, его применение в клинике ограничено. Дефицит АК усугубляет полиорганную недостаточность и требует разработки персонализированных стратегий коррекции, что имеет существенное значение для улучшения результатов лечения септического шока. Хотя отдельные исследования демонстрируют положительные эффекты, результаты крупных метаанализов и рандомизированных контролируемых исследований противоречивы. Гетерогенность пациентов с сепсисом, различия в локализации очага инфекции и особенностях клинического течения заболевания затрудняют стандартизацию терапии и оценку ее эффективности. Оптимизация дозировок и режимов введения АК, а также учет индивидуальных характеристик пациентов могут стать ключом к повышению эффективности терапии. Учитывая существующую неопределенность относительно эффективности применения АК при септическом шоке и недостаток данных для подгруппы пациентов с интраабдоминальным очагом инфекции, считаем продолжение исследований данной проблемы необходимым.

Список литературы

1. Сепсис (у взрослых). Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2024. 158 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/898_1 (дата обращения: 01.04.2025).
2. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H.C., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.C., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., De Waele J., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papathanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 // Critical Care Medicine. 2021. Vol. 49. Is. 11. P. E1063–E1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
3. Vincent J.-L., Sakr Y., Singer M., Martin-Loeches I., Machado F.R., Marshall J.C., Myatra S.N., Salluh J.I.F., Hernandez G., Lipman J., Klompas M. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017 // JAMA. 2020. Vol. 323. Is. 15. P. 1478–1487. DOI: 10.1001/jama.2020.2717.
4. PRISMA Statement. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. URL: <https://www.prisma-statement.org> (дата обращения: 01.11.2024).
5. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.-L., Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Intensive Care Medicine. 2003. Vol. 29. Is. 4. P. 530–538. DOI: 10.1007/s00134-003-1662-x.
6. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315. Is. 8. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Проценко Д.Н., Царев А.В., Городецкий В.М., Гельфанд Б.Р. Септический шок у взрослых: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник

интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023. № 4. С. 7–42. DOI: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42.

8. Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C., Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach // *Critical Care*. 2018. Vol. 22. P. 215. DOI: 10.1186/s13054-018-2144-4.

9. Brand D.A., Patrick P.A., Berger J.T., Ibrahim M., Matela A., Upadhyay S., Datta S., Ratcliffe S.J., Halpern S.D. Intensity of vasopressor therapy for septic shock and the risk of in-hospital death // *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017. Vol. 53. Is. 5. P. 938–943. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.331.

10. Гельфанда Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / 4-е изд., доп. и перераб. М.: МИА-МЕД, 2017. С 65-80.

11. Kim H., Chung S.P., Choi S.H., Kang H., Park J.S., Kim S.C., Lee G.W., You J.S. Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study // *Journal of Critical Care*. 2019. Vol. 53. P. 176–182. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.06.014.

12. Bloos F., Thomas-Rüddel D., Rüddel H., Engel C., Schwarzkopf D., Marshall J.C., Harbarth S., Simon P., Riessen R., Keh D., Dey K. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study // *Critical Care*. 2014. Vol. 18. Is. 2. P. R42. DOI: 10.1186/cc13755.

13. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y., Agastra E., Abu-Zidan F.M., Ansari S., Ansaloni L., Augustin G., Bala M., Baraket O., Biffl W.L. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections // *World Journal of Emergency Surgery*. 2021. Vol. 16. Is. 1. P. 49. DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8.

14. Fowler A.A. III, Truitt J.D., Hite R.D., Morris P.E., DeWilde C., Priday A., Fisher B.J., Natarajan R. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial // *JAMA*. 2019. Vol. 322. Is. 13. P. 1261–1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.

15. Padayatty S.J., Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks // *Oral Diseases*. 2016. Vol. 22. Is. 6. P. 463–493. DOI: 10.1111/odi.12446.

16. Amrein K., Oudemans-van Straaten H.M., Berger M.M. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D // *Intensive Care Medicine*. 2018. Vol. 44. Is. 4. P. 1940–1944. DOI: 10.1007/s00134-018-5105-0.

17. Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and Immune Function // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. Is. 11. P. 1211. DOI: 10.3390/nu911211.

18. Паршенков М.А. Роль цитокинов и апоптоза после введения аскорбиновой кислоты в модели острой лучевой нефропатии // *Крымский журнал экспериментальной и клинической*

медицины. 2024. Т. 14. № 2. С. 26–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinov-i-apoptoza-posle-vvedeniya-askorbinovoy-kisloty-v-modeli-ostroy-luchevoy-nefropatii> (дата обращения: 10.01.2025).

19. Leelahavanichkul A., Somparn P., Bootprapan T., Tu H., Tangtanatakul P., Nuengjangmoung C., Eiam-Ong S., Thongboonkerd V. High-dose ascorbate with low-dose amphotericin B attenuates severity of disease in a model of the reappearance of candidemia during sepsis in the mouse // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015. Vol. 309. Is. 3. P. R223–R234. DOI: 10.1152/ajpregu.00234.2015.
20. Spoelstra-de Man A.M.E., Elbers P.W.G., Oudemans-van Straaten H.M. Vitamin C: should we supplement? // *Current Opinion in Critical Care*. 2018. Vol. 24. Is. 4. P. 248–255. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000510.
21. Victor V.V., Guayerbas N., Puerto M., De la Fuente M. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock // *Immunopharmacology*. 2000. Vol. 46. Is. 1. P. 89–101. DOI: 10.1016/S0162-3109(99)00159-3.
22. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M., de Waard M.C. Vitamin C revisited // *Critical Care*. 2014. Vol. 18. Is. 4. P. 460–467. DOI: 10.1186/s13054-014-0460-x.
23. Yang H. Conserved or lost: Molecular evolution of the key gene GULO in vertebrate vitamin C biosynthesis // *Biochemical Genetics*. 2013. Vol. 51. Is. 5-6. P. 413–425. DOI: 10.1007/s10528-013-9574-0.
24. Frikke-Schmidt H., Tveden-Nyborg P., Lykkesfeldt J. L-dehydroascorbic acid can substitute l-ascorbic acid as dietary vitamin C source in guinea pigs // *Redox Biology*. 2016. Vol. 7. P. 8–13. DOI: 10.1016/j.redox.2015.11.003.
25. Fain O., Paries J., Jacquart B., Le Moël G., Kettaneh A., Stirnemann J., Guillemette L., Bernard J.-F. Hypovitaminosis C in hospitalized patients // *European Journal of Internal Medicine*. 2003. Vol. 14. Is. 7. P. 419–425. DOI: 10.1016/j.ejim.2003.08.003.
26. Schleicher R.L., Carroll M.D., Ford E.S., Lacher D.A. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009. Vol. 90. Is. 5. P. 1252–1263. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27016.
27. Carr A.C., Lykkesfeldt J. Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. Vol. 61. Is. 5. P. 742–755. DOI: 10.1080/10408398.2020.1744513.
28. Sotiriou S., Gispert S., Cheng J., Wang Y., Chen A., Hoogstraten-Miller S., Juan C. Ascorbic-acid transporter Slc23a1 is essential for vitamin C transport into the brain and for perinatal survival // *Nature Medicine*. 2002. Vol. 8. Is. 5. P. 514–517. DOI: 10.1038/nm0502-514.

29. Corpe C.P., Tu H., Eck P., Wang J., Faulhaber-Walter R., Schnermann J., Margolis K.G., Padayatty S.J. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice // *Journal of Clinical Investigation*. 2010. Vol. 120. Is. 4. P. 1069–1083. DOI: 10.1172/JCI39191.
30. Lavillegrand J.-R., Raia L., Urbina T., Harrois A., Baudel J.-L., Bigé N., Duranteau J. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients // *Critical Care*. 2022. Vol. 26. P. 25. DOI: 10.1186/s13054-021-03872-3.
31. Fowler A.A., Syed A.A., Knowlson S., Sculthorpe R., Farthing D., DeWilde C., Gupta S. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis // *Journal of Translational Medicine*. 2014. Vol. 12. P. 32. DOI: 10.1186/1479-5876-12-32.
32. Rosengrave P., Spencer E., Williman J., Mehrtens J., Morgan S., Doyle T., Shaw G.M. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial // *Critical Care*. 2022. Vol. 26. Is. 1. P. 26–36. DOI: 10.1186/s13054-021-03872-3.
33. Robitaille L., Hoffer L.J. A simple method for plasma total vitamin C analysis suitable for routine clinical laboratory use // *Nutrition Journal*. 2015. Vol. 15. P. 40. DOI: 10.1186/s12937-016-0158-9.
34. Abe C., Ikeda S., Uchida T., Yamashita K., Ishikawa T. Determination of intracellular ascorbic acid using tandem mass spectrometry // *Analyst*. 2022. Vol. 147. Is. 12. P. 2640–2643. DOI: 10.1039/D2AN00442E.
35. Кучукколбаши С., Акбари М., Карими-Малахчи Р., Гаджизаде М. Высокочувствительный датчик аскорбиновой кислоты на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного оксидом графена/квантовыми точками CdTe // *Электрохимия*. 2019. Т. 55. № 2. С. 182–190. DOI: 10.1134/S1023193519010051
36. Romeu-Nadal M., Morera-Pons S., Castellote A.I., López-Sabater M.C. Rapid high-performance liquid chromatographic method for Vitamin C determination in human milk versus an enzymatic method // *Journal of Chromatography B*. 2006. Vol. 830. Is. 1. P. 41–46. DOI: 10.1016/j.jchromb.2005.10.018.
37. Cradon J.H., Lund C.C. Vitamin C deficiency in an otherwise normal adult // *New England Journal of Medicine*. 1940. Vol. 222. Is. 19. P. 748–752. DOI: 10.1056/NEJM194005092221902.
38. Olmedilla B., Granado F., Southon S., Wright A.J.A., Blanco I., Gil-Martinez E., Berg H. Serum concentrations of carotenoids and vitamins A, E, and C in control subjects from five European countries // *British Journal of Nutrition*. 2007. Vol. 85, Is. 2. P. 227–238. DOI: 10.1079/BJN2000236.
39. Collie J.T.B., Greaves R.F., Jones O.A.H., Eastwood G., Bellomo R. Vitamin C measurement in critical illness: challenges, methodologies and quality improvements // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020. Vol. 58. Is. 4. P. 460–470. DOI: 10.1515/cclm-2019-0912.

40. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., Hooper M.H., Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study // *Chest*. 2017. Vol. 151. Is. 6. P. 1229–1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
41. Hwang S.Y., Ryoo S.M., Park J.E., Jo Y.H., Jang D.H., Suh G.J., Kim W.Y. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study // *Intensive Care Medicine*. 2020. Vol. 46. Is. 11. P. 2015–2025. DOI: 10.1007/s00134-020-06216-x.
42. Mohamed Z.U., Prasanna P., Moni M., Edathadathil F., Prasanna P., Menon A., Kumar L. Vitamin C therapy for routine care in septic shock (ViCTOR) trial: effect of intravenous vitamin C, thiamine, and hydrocortisone administration on inpatient mortality among patients with septic shock // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 24. Is. 8. P. 653–661. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23509.
43. Lamontagne F., Masse M.H., Menard J., Sprague S., Pinto R., Heyland D.K., Charbonney E. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit // *New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 386. Is. 25. P. 2387–2398. DOI: 10.1056/NEJMoa2200644.
44. Fujii T., Udy A.A. Additional trials of vitamin C in septic shock: a bag of mixed fruit // *Chest*. 2020. Vol. 158. Is. 1. P. 13–14. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.087.
45. Abe T., Ogura H., Kushimoto S., Shiraishi A., Sugiyama T., Deshpande G.A., Saitoh D. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan // *Journal of Intensive Care*. 2019. Vol. 7. P. 28. DOI: 10.1186/s40560-019-0379-z.
46. Jeganathan N., Yau S., Ahuja N., Otu D., Stein B., Fergusson D.A., Kutsogiannis D.J. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes // *Journal of Critical Care*. 2017. Vol. 41. P. 170–176. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.05.023.
47. Stortz J.A., Cox M.C., Hawkins R.B., Ghita G.L., Brumback B.A., Mohr A.M., Moldawer L.L. Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: a prospective longitudinal study // *Critical Care*. 2020. Vol. 24. P. 203. DOI: 10.1186/s13054-020-02927-1.
48. Lankadeva Y.R., Peiris R.M., Okazaki N., Birch D.J., Trask-Marino A., Dornom A., Evans R.G. Reversal of the Pathophysiological Responses to Gram-Negative Sepsis by Megadose Vitamin C // *Critical Care Medicine*. 2021. Vol. 49. Is. 2. P. e179–e190. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004770.
49. Fisher B., Kraskauskas D., Martin E.J., Farkas D., Wegelin J.A., Brophy D., Natarajan R. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012. Vol. 303. Is. 1. P. L20–L32. DOI: 10.1152/ajplung.00300.2011.

50. Kim W., Jo E., Eom J.S., Mok J., Kim M.H., Kim K.U., Park H.K. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study // *Journal of Critical Care*. 2018. Vol. 47. P. 211–218. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.07.004.
51. Na W., Shen H., Li Y., Zhang Y., Jiang Y., Hu C., Wang D. Hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) for sepsis and septic shock: a meta-analysis with sequential trial analysis // *Journal of Intensive Care*. 2021. Vol. 9. P. 75. DOI: 10.1186/s40560-021-00589-x.
52. Fujii T., Salanti G., Belletti A., Bellomo R., Carr A., Furukawa T.A., Myles P.S. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis // *Intensive Care Medicine*. 2022. Vol. 48. P. 16–24. DOI: 10.1007/s00134-021-06558-0.
53. Deng J., Zuo Q.K., Venugopal K., Tan S.M., Li X., Goh S.Y., Lee C.C. Efficacy and Safety of Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine Combination Therapy for the Management of Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2024. Vol. 185. Is. 10. P. 997–1018. DOI: 10.1159/000538959.