

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Артамонов В.А. ORCID ID 0009-0008-6223-6058,
Плоткин Л.Л. ORCID ID 0009-0000-0047-7560

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»,
Челябинск, Российская Федерация, e-mail: vladimir.artamonov.90@inbox.ru*

Цель – оценить влияние высоких доз аскорбиновой кислоты на летальность и динамику органной дисфункции у пациентов с септическим шоком при интраабдоминальной инфекции. Проведено проспективное и ретроспективное когортное исследование, включившее 100 пациентов. Основная группа (n = 50) получала аскорбиновую кислоту в дозе 6000 мг/сут в течение 5 суток в дополнение к стандартной терапии. Перед началом лечения в группе исследования проводилась оценка исходной концентрации аскорбиновой кислоты в сыворотке крови. Контрольная группа (n = 50) получала только стандартную терапию. Оценивались госпитальная летальность, динамика шкал органной дисфункции, продолжительность искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержки и длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре. В ходе исследования не выявлено статистически значимых различий в госпитальной летальности между группой исследования (54,0 %) и контрольной группой (56,0 %) (p = 0,841). Динамика баллов по шкалам органной дисфункции также не имела достоверных межгрупповых различий на 1, 3, 5 и 7-е сутки наблюдения (p > 0,05). В группе исследования отмечена статистически значимо большая продолжительность искусственной вентиляции легких (13,0 [6,0; 18,0] дней против 6,0 [2,0; 13,0] дней в контроле, p = 0,016) и пребывания в отделении интенсивной терапии (15,0 [9,25; 20,0] дней против 8,0 [5,0; 20,5] дней, p = 0,048). У 32 % пациентов группы исследования на момент включения был выявлен дефицит аскорбиновой кислоты (< 4 мкг/мл), однако исходный уровень аскорбиновой кислоты статистически достоверно не влиял на эффективность терапии или исходы. Добавление высоких доз аскорбиновой кислоты к стандартной терапии септического шока при интраабдоминальной инфекции не продемонстрировало положительного влияния на выживаемость и динамику органной дисфункции. Наблюдаемые негативные ассоциации требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: септический шок, абдоминальный сепсис, аскорбиновая кислота, интенсивная терапия.

THE EFFECT OF HIGH-DOSE ASCORBIC ACID ON THE COURSE AND OUTCOMES OF SEPTIC SHOCK IN INTRAABDOMINAL INFECTION

Artamonov V.A. ORCID ID 0009-0008-6223-6058,
Plotkin L.L. ORCID ID 0009-0000-0047-7560

*State Budgetary Healthcare Institution “Chelyabinsk Regional Clinical Hospital”, Chelyabinsk,
Russian Federation, e-mail: vladimir.artamonov.90@inbox.ru*

To evaluate the effect of high doses of ascorbic acid on mortality and dynamics of organ dysfunction in patients with septic shock with intra-abdominal infection. Materials and methods. A prospective and retrospective cohort study was conducted, which included 100 patients. The main group (n = 50) received ascorbic acid at a dose of 6000 mg/day for 5 days in addition to standard therapy. Before starting treatment, the initial concentration of ascorbic acid in the blood serum was evaluated in the study group. The control group (n = 50) received only standard therapy. Hospital mortality, dynamics of organ dysfunction scales, duration of mechanical ventilation, vasopressor support, and length of stay in the intensive care unit and hospital were evaluated. The study did not reveal statistically significant differences in hospital mortality between the study group (54.0 %) and the control group (56.0 %) (p = 0.841). The dynamics of scores on the scales of organ dysfunction also had no significant intergroup differences on the 1st, 3rd, 5th and 7th days of follow-up (p > 0.05). The study group showed a statistically significantly longer duration of mechanical ventilation (13.0 [6.0; 18.0] days, versus 6.0 [2.0; 13.0] days in the control, p = 0.016) and stay in the intensive care unit (15.0 [9.25; 20.0] days, versus 8.0 [5.0; 20.5] days, p = 0.048). Ascorbic acid deficiency (< 4 micrograms/ml) was detected in 32 % of the patients in the study group at the time of inclusion, but the initial ascorbic acid level did not significantly affect the effectiveness of therapy or outcomes. The addition of high doses of ascorbic acid to standard therapy for septic shock in intraabdominal

infection did not demonstrate a positive effect on survival and dynamics of organ dysfunction. The observed negative associations require further study.

Keywords: septic shock, abdominal sepsis, ascorbic acid, intensive care.

Введение

Сепсис остается растущей глобальной проблемой здравоохранения с сохраняющимся высоким уровнем смертности от 18 до 70 % [1, 2]. Всемирная организация здравоохранения в 2017 г. признала проблему сепсиса одним из приоритетов глобальной системы здравоохранения, приняв резолюцию по профилактике, диагностике и лечению сепсиса [3].

Абдоминальный септический шок (СШ) 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 корригируемой адекватной инфузионной терапией.

Несмотря на стандартизацию подходов, основанных на принципах ранней целенаправленной терапии, поиск эффективных адъювантных методов лечения продолжается. В последние годы большое внимание уделяется метаболической терапии, в частности применению высоких доз аскорбиновой кислоты (АК) как в комбинации, так и в монотерапии. АК оказывает комплексное влияние на патофизиологические процессы при СШ. Аскорбат-зависимый синтез вазопрессоров представляет собой физиологический механизм, а введение высоких доз АК в условиях гиповитаминоза С при сепсисе и СШ может улучшить эндогенный синтез вазоактивных соединений [1]. Также при СШ происходит деградация гликокаликса, что приводит к увеличению проницаемости сосудов. АК подавляет активность металлопротеиназ (ММП-9) и гиалуронидаз, разрушающих гликокаликс, и снижает уровень маркеров повреждения (синдекан-1) [4–6]. Антиоксидантный эффект и уменьшение окислительного стресса (ОС) также имеет большое значение при СШ, что объясняется молекулярной основой ОС при сепсисе. При СШ происходит массивная активация иммунных клеток и митохондриальная дисфункция, что приводит к избыточному образованию активных форм кислорода и азота. Было показано, что активные формы кислорода в митохондриях иммунных клеток играют важную роль в активации NF-κB-зависимых провоспалительных реакций, вызывающих полиорганную дисфункцию при сепсисе [7]. АК действует как донатор электронов, превращая высокореактивные радикалы в стабильные молекулы. Также АК способствует регенерации других антиоксидантов, она восстанавливает окисленный витамин Е (α-токоферол), который защищает клеточные мембраны от перекисного окисления липидов. Клинически это было подтверждено в исследовании A.A. Fowler et al., где авторы показали,

что внутривенное введение АК (200 мг/кг/сутки) у пациентов с сепсисом привело к снижению уровней 8-изопростана (маркер перекисного окисления липидов) и миелопероксидазы (индикатор оксидативного стресса нейтрофилов) [8]. Но стоит сказать о появлении современного, более сложного взгляда на ОС при сепсисе. Обычно его рассматривают преимущественно как патологический процесс, приводящий к повреждению тканей. Сегодня ОС признается важным элементом патофизиологических процессов, выполняющим двойственную функцию: он является и механизмом повреждения, и важнейшим адаптивным элементом врожденного иммунитета и внутриклеточной сигнализации [9]. Предполагается, что именно это противоречие лежит в основе неэффективности неселективной антиоксидантной терапии. Новые исследования, включая анализ единичных клеток, подчеркивают, что активность ОС и его физиологическая роль кардинально меняются в зависимости от фазы сепсиса [10]. Исследователи полагают, что будущее в персонализированном подходе, основанном на глубоком мониторинге баланса между окислительными и восстановительными реакциями пациента и использованием таргетных средств, способных дифференцированно модулировать окислительно-восстановительный баланс в зависимости от фазы заболевания и типа пораженных клеток.

Эффективность и безопасность высоких доз аскорбиновой кислоты остаются предметом интенсивной научной дискуссии. Публикация ретроспективного исследования P. Marik et al. (2017) [11], показавшего значительное снижение летальности и длительности вазопрессорной поддержки на фоне высоких доз АК, гидрокортизона и тиамин, вызвала всплеск интереса к этому методу. В более ранних исследованиях A.A. Fowler (2014) и M. Zabet (2016) показали безопасность и положительные эффекты от высокой дозы АК на выраженность органной дисфункции и потребность в вазопрессорной поддержки у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ [12, 13]. Тем не менее последующие исследования [14–16] продемонстрировали противоречивые результаты. Одной из ключевых причин такой неоднородности данных считается гетерогенность популяции пациентов с сепсисом. Растущее количество доказательств указывает на то, что локализация первичного очага инфекции является независимым фактором, влияющим на особенности патофизиологического ответа [17–19] и, возможно, на эффективность терапии АК. Кроме того, существенные различия в дизайне исследований, режимах дозирования и продолжительности инфузии АК вносят дополнительную вариабельность в получаемые результаты [20]. Таким образом, в настоящее время отсутствует консенсус относительно роли высоких доз аскорбиновой кислоты в лечении септического шока.

Доза АК и продолжительность введения также остаются предметом дискуссий. Но стоит отметить, что ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании нет

убедительных доказательств того, что внутривенная терапия высокими дозами АК имеет больший вред, чем плацебо [21]. Также нет убедительных данных по развитию тяжелых побочных эффектов, а именно увеличению экскреции оксалатов и образованию почечных конкрементов. Образование оксалатов в почках процесс длительный и занимает несколько месяцев. В основном камнеобразование описано у больных с гематохроматозами, и оно связано с окислением железа [12]. Другие потенциальные неблагоприятные последствия больших доз АК включают: боль в животе, вздутие живота, увеличение абсорбции железа, гемолиз у пациентов с дефицитом фермента G6PD, ложноотрицательные результаты анализа кала на скрытую кровь. Также лабораторно могут повышаться показания уровня глюкозы при измерении с помощью глюкометров, использующих глюкозодегидрогеназно-пирролохинолинхинон-амперометрические методы [22].

Применение высоких доз АК в комплексной терапии пациентов с СШ демонстрирует неоднозначные результаты, что может быть обусловлено различными факторами, включая гетерогенность исследуемых групп, различия в дозировке и времени начала терапии, а также локализацию очага инфекции. Противоречивость результатов проведенных исследований, отсутствие публикаций, посвященных применению АК у пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложненной СШ, явилась основанием для проведения исследования.

Цель исследования – оценка влияния высоких доз АК на летальность и динамику органной дисфункции у пациентов с СШ при интраабдоминальной инфекции.

Материал и методы исследования

Дизайн исследования. Проведено проспективное и ретроспективное когортное исследование. Проспективная группа исследования ($n = 50$) набиралась с сентября 2022 г. по декабрь 2024 г. в ОРИТ двух многопрофильных стационаров г. Челябинска. Группа контроля ($n = 50$) была сформирована ретроспективно методом сплошной выборки из пациентов, соответствовавших критериям включения, но не получавших АК. Согласно заключению этического комитета Южно-Уральского государственного медицинского университета от 22.09.2022 № 9, данное исследование не противоречит принципам медицинской этики. Размер выборки для исследования был рассчитан на основе проведенного в 2017 г. Paul E. Marik и соавт. исследования, в котором было показано снижение госпитальной летальности в основной группе до 8,5 %, по сравнению с 40,4 % в группе контроля [11]. Расчет проводился по формуле $n = [A + B]^2 \times [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)] / (p_1 - p_2)^2$, где n – необходимое количество пациентов в выборке, A и B – критические значения Z -распределения, соответствующие выбранному уровню значимости ($\alpha = 0,05$) и мощности исследования (β) в 80 %, при которой вероятность обнаружить различия равна $1 - \beta$. Подставив все значения в формулу, получаем

$n = 24,5$. Следовательно, всего надо набрать в двух группах 50 пациентов. С целью увеличения достоверности исследования объем выборки был увеличен в 2 раза.

Критерии включения. В исследование включались пациенты старше 18 лет, с подтвержденной абдоминальной инфекцией, осложненной септическим шоком (перитонит и холангит), соответствующие критериям «Сепсис-3» (SSC, 2016) [23], до или после хирургической санации очага инфекции.

Критерии исключения. Отсутствие хотя бы одного критерия включения, а также известный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, известная или предполагаемая беременность, кормление грудью, летальный исход в течение первых 24 ч, подтвержденное онкологическое заболевание IV стадии.

Протокол вмешательства. Пациенты основной группы получали АК (1500 мг в 50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % глюкозы) внутривенно каждые 6 ч в течение 5 суток. Обе группы получали стандартную терапию в соответствии с международными рекомендациями SSC (2021) [24], включая хирургическую санацию очага, антимикробную терапию, респираторную и гемодинамическую поддержку. При включении в исследование регистрировались демографические данные, уровень коморбидности по Charlson. На 1, 3, 5 и 7-е сутки рассчитывалось количество баллов по шкале оценки тяжести состояния (APACHE II) и шкале органной дисфункции (SOFA), оценивались лабораторные показатели, а также продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вазопрессорной поддержки, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационаре. Первичной конечной точкой была госпитальная летальность.

Статистический анализ. Для анализа данных использовались программа SPSS statistics 23 (IBM, США) и программа StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

Исходные характеристики групп исследования. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA, индексу коморбидности Charlson, локализации и механизму возникновения инфекции ($p > 0,05$). Единственное статистически значимое, но клинически нерелевантное различие выявлено в уровне натрия (140,0 [135,0; 143,0] ммоль/л в группе исследования, против 137,0 [134,0; 139,0] ммоль/л в контроле, $p = 0,027$), медианы которого находились в пределах референсных значений.

Основные характеристики групп исследования

Показатели	Число наблюдений		Группа		P
	Иssl., n	Конт., n	Исследование	Контроль	
Возраст (лет), Ме	50	50	68,00	67,00	0,972

[Q ₂₅ ; Q ₇₅]			[59,50; 72,75]	[57,00; 75,00]	
Мужской/женский, n (%),	50	50	26/24 (52/48 %)	19/31 (38/62 %)	0,159
ЧОКБ/ГБ № 8, n (%)	50	50	29/21 (58/42 %)	28/22 (56/44 %)	0,840
Внебольничная/ нозокомиальная инфекция, n (%)	50	50	33/17 (66/34 %)	34/16 (68/32 %)	0,832
Холангит, n (%)	50	50	10 (20,0 %)	9 (18,0 %)	0,657
Перитонит, n (%)			36 (72,0 %)	39 (78,0 %)	
Холангит и перитонит, n (%)			4 (8,0 %)	2 (4,0 %)	
Charlson (баллов), M±SD	50	50	5,28±2,64)	4,56±3,14)	0,218
APACHE II (баллов), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	16,00 [11,00; 20,00]	16,00 [12,25; 19,75]	0,629
SOFA (баллов), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	9,50 [8,00; 11,00]	9,00 [8,00; 10,00]	0,188
Индекс брюшной полости по Савельеву (баллов), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	44	43	8,00 [4,00; 14,00]	8,50 [4,00; 13,00]	0,422
Гемодиализ, n (%)	50	50	6 (12,2 %)	3 (6,1 %)	0,487
ВВГДФ, n (%)	50	50	5 (10,2 %)	3 (6,1 %)	0,715
Креатинин (мкмоль/л), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	158,00 [112,25; 267,25]	153,00 [108,00; 177,25]	0,328
Мочевина (ммоль/л), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	15,40 [10,50; 21,70]	13,25 [8,60; 15,95]	0,116
Прокальцитонин (нг/мл), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	25	19	13,70 [6,19; 19,70]	9,90 [6,54; 14,95]	0,507
С-реактивный белок	49	45	209,20	167,00	0,147

(мг/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]			[121,40; 288,40]	[79,00; 283,00]	
Лактат (ммоль/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	2,30 [2,00; 3,40]	2,85 [2,00; 3,88]	0,187
Лейкоциты (10 ⁹ /л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	13,65 [9,53; 21,27]	15,35 [9,77; 26,10]	0,309
Гемоглобин (г/л), M±SD	50	50	116,18 ± 24,75)	112,60 ± 23,52)	0,460
Тромбоциты (10 ⁹ /л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	237,00 [164,50; 288,75]	279,50 [183,00; 361,75]	0,170
Общий белок (г/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	47	46	50,90 [44,50; 55,00]	53,00 [48,00; 59,90]	0,102
Альбумин (г/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	43	37	24,40 [21,25; 28,45]	26,00 [23,00; 29,00]	0,393
Билирубин общий (мкмоль/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	48	49	24,45 [11,45; 48,05]	25,80 [14,00; 52,00]	0,532
АСТ (ЕД/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	46	46	43,50 [25,50; 103,25]	39,00 [20,00; 88,50]	0,577
АЛТ (ЕД/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	46	47	27,00 [17,00; 56,50]	34,00 [13,00; 84,50]	0,851
pHv, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	44	46	7,35 [7,30; 7,39]	7,31 [7,28; 7,38]	0,176
svO ₂ (%), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	29	29	67,20 [60,95; 76,20]	72,20 [64,50; 75,80]	0,311
Калий (ммоль/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	49	49	4,10 [3,60; 4,60]	3,80 [3,30; 4,40]	0,201
Натрий (ммоль/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	49	49	140,00 [135,00; 143,00]	137,00 [134,00; 139,00]	0,027*
Кальций (ммоль/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	43	46	0,98 [0,59; 1,09]	0,99 [0,69; 1,12]	0,557
Амилаза (ЕД/л), Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	44	46	39,50 [23,50; 85,50]	34,50 [17,75; 72,25]	0,319

Глюкоза (ммоль/л), (ммоль/л), Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	50	50	8,25 [6,00; 10,68]	7,80 [5,92; 9,47]	0,260
Примечание. Me – медиана. Q ₂₅ ; Q ₇₅ – межквартильный интервал. М – среднее арифметическое значение. SD – стандартное отклонение. ВВГДФ – вено-венозная гемодиафильтрация svO ₂ – сатурация центральной венозной крови. pHv – pH центральной венозной крови. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$). Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования					

Результаты исследования и их обсуждение

Летальность. Госпитальная летальность в группе исследования составила 54,0 % (27/50), в контрольной группе – 56,0 % (28/50). Различия статистически не значимы ($p = 0,841$).

Тяжесть состояния и органная дисфункция. Не выявлено достоверных различий в динамике баллов по шкалам APACHE II и SOFA между группами на 1, 3, 5 и 7-е сутки наблюдения ($p > 0,05$).

Органная дисфункция. При детализированном анализе компонентов шкалы SOFA выявлены значимые различия. На 7-е сутки в группе исследования сохранялась более выраженная дыхательная недостаточность (2,0 [1,0; 2,0] балла против 1,0 [0,0; 2,0] баллов в контроле, $p = 0,007$). На 3, 5 и 7-е сутки в группе исследования регистрировалась более высокая оценка церебральной дисфункции ($p = 0,007$, $p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно).

Респираторная поддержка. В группе исследования была значимо выше продолжительность ИВЛ (13,0 [6,0; 18,0] дней против 6,0 [2,0; 13,0] дней, $p = 0,016$) и частота трахеостомий (79,0 % против 46,6 %, $p = 0,004$).

Пребывание в ОРИТ и стационаре. В группе исследования длительность пребывания в ОРИТ была статистически значимо выше, по сравнению с контрольной группой (15,0 [9,25; 20,0] дней против 8,0 [5,0; 20,5] дней, $p = 0,048$). Длительность госпитализации в стационаре достоверно не различалась (19,0 [15,25; 26,75] дней против 19,5 [12,0; 30,75] дней, $p = 0,961$).

Гемодинамика и маркеры воспаления. Не выявлено различий в продолжительности и максимальной дозе вазопрессорной поддержки (норадреналин, адреналин), а также в частоте применения глюкокортикоидов. На 3-и сутки в группе контроля отмечался более высокий уровень СРБ (207,0 [132,0; 269,5] мг/л против 129,6 [98,0; 209,3] мг/л, $p = 0,044$). На 5-е сутки в группе исследования зафиксирован более высокий уровень глюкозы (8,1 [6,45; 12,5] ммоль/л против 6,0 [5,5; 8,6] ммоль/л, $p = 0,002$).

Распространенность дефицита аскорбиновой кислоты. У 32 % (16/50) пациентов основной группы на момент включения был выявлен дефицит АК (< 4 мкг/мл). Исходный уровень АК не оказывал статистически значимого влияния на летальность, динамику шкал SOFA и APACHE II, продолжительность ИВЛ и вазопрессорной поддержки.

Результаты проведенного исследования демонстрируют отсутствие положительного эффекта от добавления высоких доз АК к стандартной терапии СШ при интраабдоминальной инфекции. Отсутствие влияния на летальность и общую динамику органной дисфункции, а также на продолжительность вазопрессорной поддержки согласуется с результатами недавно проведенных исследований [25, 26].

Негативная ассоциация в увеличении продолжительности ИВЛ и более длительное пребывание в ОРИТ в группе исследования могут быть опосредованы рядом факторов.

В группе исследования отмечена менее благоприятная динамика дыхательной функции ($p = 0,007$ на 7-е сутки наблюдения) и более длительное сохранение церебральной недостаточности ($p = 0,007-0,001$), что может быть связано с неучтенными факторами. В исследовании более высокий балл дыхательной функции в шкале SOFA на 7-е сутки наблюдения обусловлен большей продолжительностью ИВЛ ($p = 0,016$), которая связана с большим количеством лапаротомий в группе исследования ($p = 0,018$). Что было показано взаимосвязью между количеством лапаротомий и потребностью в ИВЛ ($p < 0,001$). Также еще одним фактором увеличения продолжительности ИВЛ является большее количество пневмоний в группе исследования (30 %) по сравнению с группой контроля (20 %), но взаимосвязи между продолжительностью ИВЛ и экстраабдоминальными осложнениями, к которым относится пневмония, не выявлено ($p = 0,829$). Различия баллов церебральной функции по шкале SOFA, вероятно, обусловлены большей потребностью в седации пациентов в группе исследования, по причине более длительного проведения ИВЛ. Однако в данном исследовании не оценивались характер и продолжительность седации в группах. Учитывая сильную корреляционную прямую связь длительности ИВЛ с продолжительностью пребывания в ОРИТ ($p = 0,853$, $R^2 = 93,2$ %, $p < 0,001$), можно судить о взаимосвязи с количеством лапаротомий. Однако пограничное значение $p = 0,048$ близко к порогу 0,05, что требует осторожности в интерпретации. При этом различий между группами в длительности госпитализации выявлено не было ($p = 0,961$), что совпадает с данными проведенных ранее исследований [27, 28].

Выявленное снижение уровня СРБ на 3-е сутки в группе исследования может указывать на модуляцию воспалительного ответа АК, однако этот лабораторный эффект не транслировался в клинически значимые преимущества. Более высокий уровень глюкозы в группе исследования согласуется с литературными данными о вмешательстве АК в некоторые

методы ее определения («ложная» гипергликемия) [22], что создает риски ятрогенной гипогликемии при коррекции.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются его нерандомизированный дизайн и относительно небольшой размер выборки, что не позволяет полностью исключить влияние неучтенных дополнительных факторов, особенно на вторичные исходы.

В рамках настоящего исследования не проводился целенаправленный детальный анализ почечной безопасности применения высоких доз аскорбиновой кислоты. В частности, не оценивались риски оксалат-ассоциированного повреждения почек, а также специфические метаболические эффекты у пациентов с острым повреждением почек и особенности фармакокинетики и безопасности у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии.

Заключение

Добавление высоких доз АК к стандартной терапии СШ при интраабдоминальной инфекции не продемонстрировало положительного влияния на выживаемость и динамику органной дисфункции. Распространенность дефицита аскорбиновой кислоты среди пациентов с абдоминальным септическим шоком составила 32 %. Исходный уровень АК не повлиял на летальность, динамику шкал SOFA и APACHE II, продолжительность ИВЛ и вазопрессорной поддержки.

Наблюдаемые негативные ассоциации с продолжительностью ИВЛ и пребывания в ОРИТ требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, для окончательной оценки роли метаболической поддержки при септическом шоке.

Список литературы

1. Cecconi M., Evans L., Levy M., Rhodes A. Sepsis and septic shock // The Lancet. 2018. Vol. 392. Is. 10141. P. 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
2. Vincent J.-L., Jones G., David S. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis // Critical Care. 2019. Vol. 23. P. 196–208. DOI: 10.1186/s13054-019-2478-6.
3. Reinhart K., Daniels R., Kissoon N. Recognizing sepsis as a global health priority – a WHO resolution // New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 377. P. 414–417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170.

4. 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.
5. Li W., Zhao R., Liu S., Ma C., Wan X. High-dose vitamin C improves norepinephrine level in patients with septic shock: A single-center, prospective, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Apr 12. 103 (15). DOI: 10.1097/MD.00000000000037838.
6. Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Critical Care*. 2019. Vol. 23. P. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
7. Mills E., Kelly B., Logan A., Costa A., Varma M.M., Bryant C., Tourlomousis P., Däbritz J.H., Gottlieb E., Latorre I., Corr S., Mcmanus G., Ryan D., Jacobs H., Szibor M., Xavier R., Braun T., Frezza C., Murphy M., Corr S. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages // *Cell*. 2016. Vol. 167. P. 457–470. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.064.
8. Fowler A.A. III, Truitt J.D., Hite R.D., Morris P.E., De Wilde 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.
9. Lin Y., Alhaskawi A., Chen L., Moqbel S.A.A. Recent advances in understanding oxidative stress in sepsis: pathogenic roles and antioxidant therapeutic prospects – a narrative review // *Frontiers in Pharmacology*. 2025. Vol. 16. 1695992. DOI: 10.3389/fphar.2025.1695992.
10. Xu P., Li H., Tao Z., Zhang Z., Wang X., Zhang C. LILRA5+ macrophages drive early oxidative stress surge in sepsis: a single-cell transcriptomic landscape with therapeutic implications // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2025. Vol. 15. 1606401. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1606401.
11. 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.
12. Fowler A.A. III, 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.
13. Zabet M., Mohammadi M., Ramezani M., Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock // *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2016. Vol. 5. P. 94–100. DOI: 10.4103/2279-042X.179569.

14. 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.
15. Mohamed Z.U., Prasannan 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-10071-23517.
16. 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/s00134-020-06191-3.
17. 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/s40560-019-0383-3.
18. Peters-Sengers H., Butler J.M., Uhel F., Schultz M.J., Bonten M.J., Cremer O.L., Scicluna B.P., van Vught L.A., van der Poll T. Source-specific host response and outcomes in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study // *Intensive Care Medicine*. 2022. Vol. 48. P. 92–102. DOI: 10.1007/s00134-021-06574-0.
19. 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/s13054-020-02917-3.
20. 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.
21. Yanase F., Fujii T., Naorungroj T., Belletti A., Luethi N., Carr A.C., Young P.J., Bellomo R. Harm of IV high-dose vitamin C therapy in adult patients: a scoping review // *Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 48. Is. 7. P. e620–e628. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004396.
22. Martinello F., da Silva E.L. Ascorbic acid interference in the measurement of serum biochemical parameters: *in vivo* and *in vitro* studies // *Clinical Biochemistry*. 2006. Vol. 39. Is. 4. P. 396–403. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.011.
23. 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.

24. 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.
25. Fujii T., Luethi N., Young P.J., Frei D.R., Eastwood G.M., French C.J., Deane A.M., Shehabi Y., Hajjar L.A., Oliveira G., Udy A.A., Orford N., Edney S.J., Hunt A.L., Judd H.L., Bitker L., Cioccarl L., Naorungroj T., Yanase F., Bates S., McGain F., Hudson E.P., Al-Bassam W., Dwivedi D.B., Peppin C., McCracken P., Orosz J., Bailey M., Bellomo R. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial // JAMA. 2020. Vol. 323. P. 423–431. DOI: 10.1001/jama.2019.22176.
26. 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.
27. Chang P., Liao Y., Guan J., Guo Y., Zhao M., Hu J., Zhou J., Wang H., Cen Z., Tang Y., Liu Z. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: a randomized controlled trial // Chest. 2020. Vol. 158. P. 174–182. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.065.
28. Iglesias J., Vassallo A.V., Patel V.V., Sullivan J.B., Cavanaugh J., Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: the ORANGES trial // Chest. 2020. Vol. 158. P. 164–173. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.049.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.