

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АРТАМОНОВ

Владимир Александрович

**АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА У ПАЦИЕНТОВ
С ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Леонард Львович Плоткин,
доктор медицинских наук

Челябинск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСЕ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Аспекты адьювантной терапии септического шока	10
1.2. Физиологические и патофизиологические изменения концентрации аскорбиновой кислоты у больных с сепсисом и септическим шоком	17
1.2.1. Аскорбиновая кислота у пациентов с септическим шоком	22
1.3. Эффективность применения аскорбиновой кислоты у больных с септическим шоком	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Характеристика исследуемой популяции пациентов	38
2.2. Методы исследования больных	42
2.3. Методы лечения и применения аскорбиновой кислоты у пациентов с абдоминальным сепсисом	44
2.4. Методы статистического анализа	47
ГЛАВА 3. АСПЕКТЫ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)	50
3.1. Анализ исходной концентрации аскорбиновой кислоты у пациентов с септическим шоком	50
3.2. Влияние применения аскорбиновой кислоты на течение органной дисфункции	56

3.3. Клиническое течение септического шока и исходы на фоне адьювантной терапии с применением аскорбиновой кислоты.....	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ.....	75
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	76
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	77
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	78

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность темы исследования, направленного на оптимизацию адьювантного лечения пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, обусловлена рядом проблем, таких как сохраняющаяся высокая смертность, необходимость стандартизации подходов, большие финансовые затраты и междисциплинарный характер лечения. Септический шок остаётся одной из основных причин летальности в отделениях интенсивной терапии, несмотря на современные достижения медицины. Всемирная организация здравоохранения в 2017 году признала проблему сепсиса одним из приоритетов глобальной системы здравоохранения, приняв резолюцию по профилактике, диагностике и лечению сепсиса [109, 144].

В настоящее время существуют ключевые рекомендации по терапии у пациентов с септическим шоком: это контроль очага инфекции, инфузионная терапия, антибактериальная терапия и применение вазопрессоров (SSC, 2021) [45]. Несмотря на стандартизацию подходов, поиск эффективных адьювантных методов лечения продолжается. За последние десятилетия удалось значительно снизить летальность пациентов с септическим шоком, но она всё же остаётся очень высокой, достигая в некоторых странах 70 %, несмотря на активное улучшение базисной терапии сепсиса и септического шока [134].

Для больных с септическим шоком с интраабдоминальным очагом инфекции критически важной остаётся как можно более ранняя санация и дренирование очага инфекции с быстрым купированием циркуляторных, метаболических и клеточных нарушений, которые впоследствии приводят к развитию необратимой полиорганной недостаточности.

Существует потребность в разработке и внедрении единых протоколов лечения, направленных на повышение эффективности терапии и улучшение исходов для пациентов. Лечение септического шока требует значительных

финансовых ресурсов, в том числе продолжительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что создаёт дополнительную нагрузку на систему здравоохранения. Ведение таких пациентов требует участия специалистов различных профилей, что подчёркивает важность координации и взаимодействия в медицинской практике. Эти факторы обуславливают необходимость дальнейших исследований и разработки новых подходов, в частности в адьювантной терапии, к лечению пациентов с септическим шоком на фоне интраабдоминальной инфекции для улучшения исходов и оптимизации использования медицинских ресурсов.

Степень разработанности темы исследования

При наличии достаточно большого количества исследований по теме абдоминального септического шока в настоящее время в полной мере не изучено влияние адьювантной терапии на течение септического шока, в частности применение комбинации аскорбиновой кислоты (АК), глюкокортикоидов и тиамин или одного из этих компонентов [52, 76, 92]. Исследований же на отдельной субпопуляции пациентов с септическим шоком на фоне интраабдоминальной инфекции вовсе не проводилось. Существуют данные о том, что эффективность адьювантной терапии зависит от локализации очага инфекции. W. Y. Kim et al. (2018) показали значимое снижение госпитальной летальности и более быструю рентгенологическую динамику у пациентов с тяжёлой пневмонией на фоне внутривенного введения больших доз АК [70]. Кроме того, важен отбор пациентов с дефицитом АК, ведь они могут получить больше пользы от терапии этим витамином по сравнению с пациентами без дефицита [102].

Таким образом, в настоящее время существует необходимость изучения влияния адьювантной терапии, в частности применения высоких доз АК, на течение септического шока у пациентов с интраабдоминальной локализацией очага инфекции наряду с разработкой критериев контроля за очагом хирургической инфекции и определением алгоритма адьювантной терапии септического шока у данной категории больных.

Объектом исследования являются пациенты с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, у которых применили АК в комплексе адьювантной терапии.

Предметом исследования являются клинические и физиологические эффекты применения высоких доз АК в комплексе адьювантной терапии у пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, а также методы оптимизации ведения таких пациентов в условиях ОРИТ.

Цель исследования заключается в изучении влияния высоких доз аскорбиновой кислоты в качестве адьювантной терапии на течение абдоминального сепсиса, осложнённого септическим шоком.

Исходя из цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Провести анализ исходной концентрации аскорбиновой кислоты у пациентов с абдоминальным септическим шоком.

2. Оценить эффективность применения высокой дозы аскорбиновой кислоты в отношении течения и исхода септического шока у больных с интраабдоминальной инфекцией.

3. Разработать практические рекомендации по ведению пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, с учётом использования высоких доз аскорбиновой кислоты в комплексе адьювантной терапии.

Научная новизна

1. Впервые проведён клинический анализ роли высоких доз АК в комплексе адьювантной терапии пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком.

2. Дана оценка влияния высокой дозы АК на клинические исходы и динамику септического шока при интраабдоминальной инфекции.

3. Впервые изучены патофизиологические изменения концентрации АК у больных с абдоминальным септическим шоком, что расширяет представления о метаболических изменениях при данном критическом состоянии.

Практическая значимость работы

Исследование, направленное на оптимизацию адьювантного лечения пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, имеет важное практическое значение для клинической практики, системы здравоохранения и будущих научных исследований. Отсутствие значимого улучшения исходов при использовании высоких доз АК ставит под сомнение целесообразность её применения при абдоминальном септическом шоке. Эффективность лечения высокими дозами АК также не зависит от исходного уровня её концентрации в сыворотке крови. Распространённость дефицита составляет треть в изучаемой популяции пациентов. Данное исследование предоставляет ценные рекомендации для совершенствования клинической практики, даже отсутствие пользы от АК важно для переориентации усилий на стратегии, доказанно улучшающие выживаемость и снижающие риски у пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком.

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы спланирована в соответствии с целью и задачами исследования. Работа выполнена в рамках ретроспективного и проспективного когортного исследования, в которое включено 100 пациентов с септическим шоком, осложнившим течение интраабдоминальной инфекции. Для реализации поставленной цели и задач использованы клинические, лабораторные, статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость дефицита аскорбиновой кислоты в популяции пациентов с абдоминальным септическим шоком составляет 32,0%.
2. Исходная концентрация аскорбиновой кислоты в сыворотке крови не оказывает статистически значимого влияния на эффективность назначения высоких доз аскорбиновой кислоты пациентам с септическим шоком с интраабдоминальной локализацией очага инфекции.
3. Включение аскорбиновой кислоты в дозе 6 грамм в сутки в комплекс адьювантной терапии пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой

септическим шоком, не показало значимого влияния на динамику тяжести состояния и органной дисфункции по шкалам APACHE II и SOFA, продолжительность госпитализации в стационаре и летальность.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность работы обусловлена комплексным изучением проблемы абдоминального септического шока во взаимосвязи её теоретических и практических аспектов на основе анализа статистических данных, литературных источников и результатов проведённого исследования.

По теме диссертационной работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, опубликовано четыре научные работы. Одна из опубликованных статей участвовала в 77-й Франкфуртской книжной выставке Frankfurter Buchmesse 2025 15–19 октября 2025 года. Также опубликовано две монографии.

Материалы работы доложены на следующих научно-практических конференциях: Школе тяжёлых инфекций (г. Челябинск, июнь 2022); XXI Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (г. Санкт-Петербург, октябрь 2023); «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. К 85-летию Челябинской областной клинической больницы» (г. Челябинск, ноябрь 2023); Уральском форуме анестезиологов и реаниматологов (г. Екатеринбург, апрель 2025); Школе диагностики и лечения тяжёлых инфекций (г. Челябинск, апрель 2025).

Результаты исследования позволили отказаться от практики применения АК в качестве адъювантной терапии септического шока в работе реанимационных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница» (ЧОКБ) и государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 8» (ГКБ № 8) г. Челябинска. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах факультетской хирургии и анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Объём и структура диссертации

Структура диссертационного исследования обусловлена его предметом, целью и задачами. Работа включает в себя введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Общий объём диссертации 97 страниц. Список использованных источников литературы включает 144 публикации, из них 14 отечественных и 130 иностранных, из них 42,4% опубликованных в последние пять лет. Работа проиллюстрирована 15 таблицами и двумя рисунками.

ГЛАВА 1. РОЛЬ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСЕ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Аспекты адьювантной терапии септического шока

Септический шок (СШ) представляет собой одну из наиболее тяжёлых форм инфекционного процесса, возникающую вследствие массивной микробной агрессии и сопровождающуюся выраженными нарушениями гемодинамики, метаболизма и функций жизненно важных органов. В клинической практике данное состояние характеризуется высоким уровнем летальности, несмотря на значительные достижения современной медицины в области диагностики и лечения инфекционных заболеваний. Проблема сепсиса и СШ приобретает особую значимость в условиях роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам, увеличения числа пациентов с иммуносупрессией и старения населения.

Проблема инфекции является одной из ключевых на протяжении всей истории медицинской науки [5]. Сегодня сепсис остаётся глобальной проблемой здравоохранения с сохраняющимся высоким уровнем смертности от 18 до 70 % [36, 134]. За год в мире регистрируется около 49 миллионов случаев сепсиса, из них 11 миллионов смертей [114]. Всемирная организация здравоохранения в 2017 году признала проблему сепсиса одним из приоритетов глобальной системы здравоохранения, приняв резолюцию по профилактике, диагностике и лечению сепсиса [109, 144]. По данным Jean-Louis Vincent et al. (2019), среди пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, частота встречаемости СШ в Европе и Северной Америке составляет 10,4 % [134]. Авторы исследования из Японии (2021) отметили ежегодный прирост на 0,3 % частоты выявления сепсиса, а летальность в 2017 году составила

7,8 на 1000 госпитализированных пациентов [62]. Первое и долгое время единственное исследование о распространённости сепсиса в России было опубликовано в 2011 году В. А. Рудновым и соавт.: проведено многоцентровое исследование распространённости инфекции в ОРИТ (РИОРИТа). Исходя из его результатов СШ развивался в 20,2% у пациентов с инфекцией [11]. Стоит отметить, что данное эпидемиологическое исследование проведено по критериям «Сепсис-2» [78]. В 2022 году было проведено исследование аналогичного дизайна, но уже с применением критериев «Сепсис-3» (РИОРИТа-II), в котором были проанализированы данные 1274 пациентов. При наличии инфекции у пациента летальность достигала 24,7%. В данном исследовании распространённость инфекции в ОРИТ составила 70,3%, из них у 73% пациентов инфекция была связана с оказанием медицинской помощи. Среди этих пациентов у 29,2% было отмечено развитие сепсиса, а у 10,4% – септического шока. В данном исследовании 13,6% пациентов были с интраабдоминальным очагом инфекции. [4] По данным SSC (2021), СШ развивается в 15–30% случаев абдоминального сепсиса, летальность достигает 30–60%. К основным факторам риска развития СШ относятся наличие хронических заболеваний, тяжёлые травмы, иммунодефицитные состояния, а также возраст старше 65 лет [63, 110].

В настоящее время SSC (2021) рассматривает СШ как наиболее тяжёлый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями и высокой смертностью [45].

В клинических рекомендациях по СШ у взрослых Федерации анестезиологов и реаниматологов России (2023) септический шок – это клинический вариант течения сепсиса, который характеризуется выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода [3].

В США программы Medicare и Medicaid определяют СШ как устойчивую к инфузионной терапии артериальную гипотензию, требующую применения вазопрессорных препаратов, при уровне лактата в крови не ниже 4 ммоль/л. Кроме того, эти программы сохраняют в своей классификации категорию

тяжёлого сепсиса. [98] Стоит отметить, что предложенная классификация вызывает затруднения в статистическом учёте, поскольку отличается от международных и российских рекомендаций, главным образом за счёт изменения порогового значения уровня лактата.

Особо тяжёлая форма СШ выделяется в отдельную категорию – рефрактерный СШ, который определяется необходимостью применения высоких доз вазопрессорных препаратов, превышающих 0,5 мкг/кг/мин в пересчёте на норадреналин, в течение 6–12 часов, для этой формы также характерна резистентность организма к инфузионной терапии [3]. Пациенты данной категории зачастую недостаточно представлены в масштабных исследованиях, посвящённых оценке эффективности терапевтических подходов при СШ, ввиду крайне высокого уровня летальности. Это приводит к дефициту убедительных доказательств эффективности лечения среди этой специфической группы больных [95]. Кроме того, у пациентов с потребностью в вазопрессорной поддержке в дозе более 1 мкг/кг/мин норадреналина или его эквивалента, у которых продолжается клиническое ухудшение, смертность достигает 80–90% [29].

Абдоминальный 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. Выделяют следующие формы абдоминального сепсиса: перитонеальный, холангиогенный, панкреатогенный и кишечный.

Интраабдоминальная инфекция представляет собой потенциальную угрозу для представителей всех возрастных категорий, этнических групп и социальных классов [39].

В настоящее время существуют ключевые рекомендации по терапии больных с СШ: это контроль очага инфекции, инфузионная терапия, антибактериальная терапия и применение вазопрессоров (SSC, 2021) [45].

Сведения о контроле за очагом инфекции противоречивы, и нет чётких рекомендаций по времени начала хирургического лечения и его объёму [14, 21, 68, 69], хотя, согласно рекомендациям SSC (2021), в качестве первой линии терапии рекомендовано проводить хирургический контроль очага инфекции незамедлительно.

Даже при условии своевременного устранения или локализации инфекционного очага, проведения адекватной антибактериальной терапии, назначения вазопрессоров и соблюдения оптимизированной инфузионной стратегии стабилизация состояния пациента часто оказывается затруднительной из-за продолжающегося СШ. Это приводит к прогрессированию полиорганной недостаточности и повышает вероятность неблагоприятного исхода. В таких случаях возрастает значение адъювантной терапии, способной усилить эффективность основного лечения и улучшить прогноз заболевания.

Одним из перспективных адъювантов в борьбе с септическим шоком является метиленовый синий (МС). Его вазопрессор-сберегающий эффект обусловлен ингибированием индуцируемой синтазы оксида азота (NO) при отсутствии влияния на конститутивную NO-синтазу; окислением NO до неактивного нитрата, снижающим опосредованную NO вазодилатацию; ингибированием sGC, что снижает связывание NO с sGC и выработку цГМФ. [64, 107]

Существующие клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность МС. Большинство ранее проведённых исследований показывает его способность повышать среднее артериальное давление (САД) и системное сосудистое сопротивление (ССС) [66, 71, 88, 103]. Однако интерес к дальнейшим исследованиям вскоре угас.

Недавно в Мексике было проведено рандомизированное контролируемое исследование (SHOCKEM-Blu, 2023), включившее 91 пациента. Пациенты, получавшие МС, показали более короткое время потребности в вазопрессорной терапии [69 часов (Q_1 - Q_3 : 59–83) против 94 часов (Q_1 - Q_3 : 74–141), $p < 0,001$], меньшую продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии –

на 1,5 дня ($p=0,039$) и более короткую продолжительность пребывания в стационаре – на 2,7 дня ($p=0,027$) по сравнению с пациентами контрольной группы. Продолжительность искусственной вентиляции лёгких и смертность не отличались между группами. Также не было выявлено серьёзных побочных эффектов, связанных с применением МС. [60] Применение МС при другой форме вазодилататорного шока, схожей с сепсисом (вазоплегия после искусственного кровообращения), также показало его вазопрессорный эффект [30]. В другом недавнем рандомизированном контролируемом исследовании из Китая (2023) J. Huang et al. показали, что профилактическое введение метиленового синего перед операцией на желчных путях на фоне механической желтухи и холангита улучшило периоперационную гемодинамическую стабильность. Так, в группе, получавшей МС, норадреналин вводили меньшему количеству пациентов по сравнению с контрольной группой (13/35 против 23/35, $p=0,017$), а доза норадреналина, введённая во время операции, была ниже в группе, получавшей МС, по сравнению с контрольной группой: $(0,32 \pm 0,57)$ мг против $(1,787 \pm 3,51)$ мг, $p=0,018$. [58] Ещё в одном, уже ретроспективном, исследовании из Китая S. Хие et al. (2025), проанализировав данные 416 взрослых пациентов с рефрактерным септическим шоком, получавших лечение МС в больнице Сянья с июня 2018 по октябрь 2022 года, показали, что 38,2% пациентов имели положительный гемодинамический ответ. Это те пациенты, у которых в течение 6 часов после введения МС наблюдалось снижение дозы норадреналина на 10% или повышение среднего артериального давления на 10 мм рт. ст. без сопутствующего повышения дозы норадреналина. [140]

Проведённый в 2024 году систематический обзор и метаанализ показал, что введение метиленового синего пациентам с сепсисом и септическим шоком позволяет уменьшить время введения вазопрессорных препаратов (MD $-31,49$; 95% ДИ $-46,02 \dots -16,96$; $p < 0,0001$), сокращает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии (MD $-1,58$; 95% ДИ $-2,97 \dots -0,20$; $p=0,03$) и количество дней, проведённых на искусственной вентиляции лёгких (MD $-1,58$; 95% ДИ $-2,97 \dots -0,20$; $I^2=25\%$; $p=0,03$) [22]. Однако стоит отметить, что

исследования, посвящённые применению МС при септическом шоке, практически не показывают его влияния на летальность.

В настоящий момент единственной адъювантной терапией с высоким уровнем рекомендаций (1А) остаются кортикостероиды при рефрактерном СШ, в частности гидрокортизон [13]. Несмотря на доказанную эффективность, в последние годы проводились большие рандомизированные клинические исследования, обновляются систематические обзоры и метаанализы. Так, в опубликованном в 2025 году обновлённом Кокрейновском обзоре, включающем 87 исследований и 24 336 пациентов, было показано снижение 28-дневной, 90-дневной и госпитальной летальности у пациентов с сепсисом на фоне применения кортикостероидов. Также отмечено, что риск суперинфекции может быть незначительным или отсутствовать вовсе. [19] В канадском систематическом обзоре, попарном и дозозависимом метаанализе авторы показали, что кортикостероиды могут снизить краткосрочную летальность (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,88–0,99) и увеличить вероятность разрешения шока на 7-й день (ОР 1,24; 95 % ДИ 1,11–1,38), но при этом не оказывают существенного влияния на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Повышается риск гипергликемии, гипернатриемии и нейромышечной слабости. Анализ зависимости «доза – реакция» показал, что оптимальная доза составляет около 260 мг/сут гидрокортизона или его эквивалента. [105] В другом систематическом обзоре и метаанализе, включающем в общей сложности 3063 пациента, показано, что раннее назначение низких доз гидрокортизона ассоциировано с более низкой летальностью в ОРИТ (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,75–0,95; $p=0,006$) и в стационаре (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,55–0,81; $p<0,0001$) по сравнению с более поздним началом. Различий в частоте заместительной почечной терапии, времени разрешения шока или длительности пребывания в ОРИТ не обнаружено. [124]

Также стоит отметить, что комбинация флудкортизона с гидрокортизоном ассоциирована с лучшими положительными клиническими эффектами по сравнению с монотерапией гидрокортизоном (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,74–1,03), что

было продемонстрировано В. Теja et al. (2024) в метаанализе рандомизированных контролируемых исследований [130]. Снижение 28-дневной летальности при комбинации гидрокортизона и флудкортизона также было показано учёными из Китая по результатам проведённого метаанализа, который включил 7982 пациента [115]. Данная комбинация не входит в современные клинические рекомендации, поэтому применение её у пациентов с септическим шоком пока не получило широкого распространения. Хотя первое рандомизированное контролируемое исследование, где сравнили эффект комбинации гидрокортизона с флудкортизоном и показали снижение 28-дневной летальности, было опубликовано ещё в 2002 году [20].

Несмотря на доказанную эффективность кортикостероидов, о комбинации гидрокортизона, тиамин и АК, известной как «метаболическая реанимация» или «НАТ-терапия», имеются противоречивые данные.

В исследовании Р. Е. Marik, М. Н. Hooper (2018) НАТ-терапия продемонстрировала значительное снижение внутрибольничной смертности (с 40,4 до 8,5 %) и более раннюю отмену вазопрессоров [84]; W. Y. Kim et al. (2018) – снижение госпитальной летальности (с 39 до 17 %) [70]. В метаанализе W. Na et al. (2021) отмечен положительный эффект НАТ-терапии в отношении динамики SOFA в течение первых 72 часов и уменьшение времени применения вазопрессорных препаратов [94]. В исследовании ACTS (2020) НАТ-терапии против монотерапии кортикостероидами не было различий в динамике SOFA и в 30-дневной летальности [92]. В исследовании НАТ-терапии ORANGES (2020) отмечено уменьшение времени вазопрессорной поддержки. Различий в динамике баллов SOFA, 30-дневной летальности, длительности искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и продолжительности пребывания в ОРИТ не выявлено. [61] В исследовании НАТ-терапии NYVCTTSSS (2020) не выявлено различий в динамике баллов SOFA, 28-дневной летальности, длительности ИВЛ, вазопрессорной поддержки и продолжительности пребывания в ОРИТ [37]. Исследование VITAMINS (2020) продемонстрировало отсутствие эффекта НАТ-терапии в отношении динамики SOFA и летальности [54].

Исследования А. А. Fowler 3rd et al. (2014) и М. Н. Zabet et al. (2016) монотерапии АК показали положительные эффекты в отношении выраженности органной дисфункции и потребности в вазопрессорной поддержке [50, 143]. В исследовании CITRIS-ALI (2019) монотерапия АК не продемонстрировала различий в маркерах эндотелиальной дисфункции и динамике баллов SOFA [49]. В исследовании ATESS (2020) АК и тиамин не было различий в динамике SOFA, 28-дневной летальности, длительности ИВЛ и продолжительности пребывания в ОРИТ [59]. Исследования Jean-Remi Lavillegrand et al. (2022) и E. Belousoviene et al. (2023) монотерапии АК показали значительное улучшение периферической микроциркуляции [24, 75].

Таким образом, тупик в развитии концепции «метаболической реанимации» может быть преодолен не дальнейшими спорами о тройной комбинации, а, вероятно, более тщательным изучением вклада её наиболее мощного антиоксидантного компонента – аскорбиновой кислоты в режиме монотерапии на ранних этапах септического шока. Это позволило бы определить, есть ли у этого вещества самостоятельная роль в коррекции метаболических нарушений при СШ.

1.2. Физиологические и патофизиологические изменения концентрации аскорбиновой кислоты у больных с сепсисом и септическим шоком

Сепсис как системная воспалительная реакция организма на инфекцию сопровождается глубокими метаболическими и иммунными нарушениями, затрагивающими 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. АК является важнейшим антиоксидантом, участвующем в нейтрализации активных форм кислорода, модуляции иммунного ответа,

а также синтезе катехоламинов. Стоит отметить, что неприемлемо упрощение патофизиологии сепсиса до дефицита одного из кофакторов метаболизма и экстраполяция биохимических эффектов АК на системную полиорганную дисфункцию, однако рациональное использование АК в составе комплексной адьювантной терапии сепсиса может быть оправданно с позиций модуляции ключевых патологических процессов, а не простого восполнения дефицита.

Физиологически АК поддерживает целостность эндотелия, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов и стимулирует выработку интерферонов, однако при сепсисе её уровень катастрофически падает вследствие повышенного расхода на нейтрализацию оксидантного стресса, а также в результате нарушения всасывания в кишечнике и почечных потерь. Патофизиологическое 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 нормальной функции многих биохимических процессов [49]. Активные метаболиты АК включаются в перенос молекул водорода, улучшая тканевое дыхание, утилизацию глюкозы в цикле Кребса, тем самым снижая концентрацию лактата и пирувата [109].

АК поддерживает двухвалентное железо в гемоглобине [97], защищает катехоламины от окисления [109] и усиливает синтез коллагена в покровных тканях [106]. Стимулирует активность дыхательных ферментов печени (цитохром P450, НАДФ, С-редуктазу) [35]. Кроме того, усиливает метаболизм холестерина, мобилизуя его из стенок сосудов. Увеличивает синтез стероидных гормонов. АК является донатором электронов, который непосредственно нейтрализует свободные радикалы, предотвращает образование новых свободных радикалов через своё подавляющее влияние на оксидазы НАДФХ [106].

Антиоксидантный эффект АК проявляется в уменьшении эндотелиальной проницаемости микрососудов и макрососудов, а также ослаблении клеточного апоптоза при критических состояниях [17, 137]. АК уменьшает активность нейтрофильных ловушек [28, 116]. Более того, АК имеет влияние на иммунную

систему, включающее регулирование функции макрофагов, усиление дифференцировки лимфоцитов и продукции интерферонов [35].

Так, в экспериментальной модели на животных по изучению нефропротективного действия АК при лучевом поражении почек М. А. Паршенков и соавт. (2024) продемонстрировали, что введение АК нормализует баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и повышая уровень противовоспалительных медиаторов (IL-10), что критически важно для ограничения аутоиммунного повреждения тканей. Также было продемонстрировано, что введение АК снижает уровень активных форм кислорода (АФК) в тканях почек, предотвращая окислительное повреждение и подавляя активацию провоспалительных сигнальных путей (NF- κ B). [7]

В исследовании А. Р. Kovina et al. (2020) подчёркивается, что АК не просто антиоксидант, но играет ключевую роль в эпигенетической регуляции, что даёт большой потенциал в терапии рака и в регенераторной области медицины. Так, было показано, что АК ингибирует пролиферацию раковых клеток за счёт активации TET2-зависимого деметилирования генов-супрессоров опухолей (*p53*, *p21*) и подавления активности ДНК-метилтрансфераз (DNMT), что предотвращает гиперметилирование ДНК в опухолевых клетках. В моделях лейкемии и солидных опухолей АК усиливает эффективность химиотерапии и снижает метастазирование. Также АК стимулирует TET-опосредованное деметилирование плюрипотентных генов (*Oct4*, *Nanog*) и уменьшает уровень АФК, защищая клетки от окислительного стресса, тем самым АК повышает эффективность репрограммирования соматических клеток в индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. [72]

В очень высоких дозах АК может действовать как прооксидант, хотя это не доказано *in vivo*, только в эксперименте [126], и даже имеет прямое бактериостатическое действие при её высоких концентрациях [133]. Наконец, АК необходима для поддержания уровня эндогенных вазопрессоров и, соответственно, нормальной реакции сосудов на вазопрессорное воздействие [99].

Эволюционно люди, человекообразные приматы, морские свинки и некоторые виды рыб и птиц потеряли способность синтезировать витамин С из-за мутаций в гене L-гулонолактонооксидазы (*GULO*), этот фермент катализирует последний этап биосинтеза АК [142]. Вероятно, данная эволюционная потеря компенсируется изменениями в фармакокинетике, включая более эффективную абсорбцию, наличие рециркуляции и обратного захвата АК в почках, по сравнению с теми видами, у которых способность синтезировать АК сохранена [51, 89]. Ещё в 1971 году R. N. Fuller et al. предположили, что неспособность синтезировать АК может частично объяснить, почему люди и морские свинки имеют повышенную уязвимость к сепсису [55]. В проведённом исследовании R. L. Schleicher et al. (2009) было показано, что в общей популяции жителей США распространённость гиповитаминоза С составляет около 7,1%. Основными факторами риска являлись низкий уровень жизни, чрезмерное употребление алкоголя и табака. [118]

В исследовании, проведённом O. Fain et al. (2003), показано, что 47,3% госпитализированных пациентов имеют дефицит АК [47]. S. Rowe и A. C. Carr (2020) провели исследование глобального статуса АК в популяции. Оказалось, что население с низким и средним уровнем дохода, как правило, имеет более высокую распространённость дефицита, чем население с высоким уровнем дохода. [112]

Уже более двух десятилетий известно, что острое инфекционное заболевание приводит к острой недостаточности АК, с низкой концентрацией в сыворотке крови и внутри клетки [17, 27, 46, 121, 132]. Падение сывороточного и клеточного уровней происходит слишком быстро, чтобы его можно было объяснить снижением всасывания в желудочно-кишечном тракте или увеличением потерь с мочой. Причинами дефицита являются уменьшение поступления и снижение абсорбции и, что наиболее важно, увеличение метаболического потребления и снижение утилизации на фоне преобладания окислительного стресса [126]. Это увеличение окислительного стресса играет ключевую роль в патофизиологии системного воспаления и ишемии / реперфузионного

повреждения [18, 23, 113]. При вирусных и бактериальных инфекциях резко возрастает захват АК лейкоцитами на протяжении трёх недель от начала заболевания.

В случае ожоговой травмы АК активно расходуется на нейтрализацию массивного оксидативного стресса из-за активации свободных радикалов, кроме того, аскорбат выводится с экссудатом из ожоговых ран, особенно при обширных поражениях кожи, что в конечном итоге приводит к быстрому истощению её запасов [5]. В исследовании A. C. Carr et al. (2017) авторы установили, что 75 % пациентов в тяжёлом состоянии имели уровень АК в плазме крови значительно ниже нормальных значений [33]. Кроме того, D. N. Hager et al. (2019) было отмечено, что у пациентов с сепсисом и низкой концентрацией АК в плазме и спинномозговой жидкости чаще диагностировались проявления энцефалопатии [118]. Низкие концентрации АК в плазме крови у пациентов в критическом состоянии связаны с более тяжёлой органной недостаточностью и повышенным риском смертности [41].

Однако профилактическое применение АК *per os* оказалось неэффективно. С увеличением дозы до 200 мг в тонком кишечнике абсорбируется до 70%. При дальнейшем повышении дозы выше 1 грамма всасывание уменьшается от 20 до 50%. Также абсорбция в кишечнике снижается, если уровень АК в крови достаточный. [32] Абсорбция АК через кишечник регулируется активностью натрийзависимых транспортёров (SVCT1 и SVCT2), которые имеют ограниченную пропускную способность; при уровне АК в плазме более 50 мкмоль/л дополнительный приём *per os* не повышает концентрацию в тканях. Транспорт в ткани регулируется теми же транспортёрами (SVCT1 и SVCT2), что объясняет вариативность накопления в разных органах. Так, наиболее высокие концентрации наблюдаются в надпочечниках, гипофизе, мозге и лейкоцитах. Метаболизм и выведение зависят от почечных механизмов: при дефиците витамин реабсорбируется, а при избытке – экскретируется [83].

Существует теория, что гидрофильная природа АК обусловлена необходимостью предотвращения её пассивной диффузии через биологические

мембраны. Так, более двух десятилетий назад в эксперименте на мышах было показано, что именно активный контролируемый транспорт АК необходим для выживания. S. Sotiriou et al. (2002) продемонстрировали, что мыши с дисфункцией транспортёра SVCT2 умирают сразу после рождения от дыхательной недостаточности с тяжёлым кровоизлиянием в мозг [125].

В последующих исследованиях был выявлен ряд полиморфизмов транспортёра SVCT, которые могут существенно влиять на фармакокинетику АК: было показано, что некоторые из идентифицированных аллелей SVCT приводят к более низкому базовому уровню АК в плазме крови (концентрация в плазме менее 23 мкм/л) и, следовательно, к полному изменению гомеостаза, хотя в клинических испытаниях фармакокинетическое моделирование пока ещё не проводилось [40, 82].

1.2.1. Аскорбиновая кислота у пациентов с септическим шоком

Аскорбиновая кислота оказывает комплексное влияние на патофизиологические процессы при СШ. Механизм её действия у больных с СШ до конца не ясен, предполагается, что в основном он связан со стимуляцией коры надпочечников. По мнению A. C. Carr et al. (2015), 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 [31]. 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) [24, 81, 131]. Антиоксидантный эффект и уменьшение окислительного стресса также имеют большое значение при СШ, что объясняется молекулярной основой окислительного стресса при сепсисе. В исследованиях показано, что активные

формы кислорода в митохондриях иммунных клеток играют важную роль в активации NF-κB-зависимых провоспалительных реакций, вызывающих полиорганную дисфункцию при сепсисе [90].

При СШ происходит массивная активация иммунных клеток и митохондриальная дисфункция, что приводит к избыточному образованию активных форм кислорода и азота. Эти молекулы повреждают липиды мембран, белки и ДНК, усугубляя эндотелиальную дисфункцию и полиорганную недостаточность. АК действует как донатор электронов, превращая высокореактивные радикалы в стабильные молекулы. Супероксид-анион (O_2^-) → перекись водорода (H_2O_2) → вода (H_2O). Пероксинитрит ($ONOO^-$) → нитрат (NO_3^-). Также АК способствует регенерации других антиоксидантов, восстанавливает окисленный витамин Е (α-токоферол), который защищает клеточные мембраны от перекисного окисления липидов. Клинически это было подтверждено в исследовании А. А. Fowler 3rd et al. (2019): авторы показали, что внутривенное введение АК (200 мг/кг/сут) у пациентов с сепсисом привело к снижению уровней 8-изопростана (маркер перекисного окисления липидов) и миелопероксидазы (индикатор оксидативного стресса нейтрофилов) [49].

В это же время была сформулирована гипотеза о недостаточном синтезе кортизола у пациентов с сепсисом и дефицитом АК. АК можно назвать витамином стресса. Эту концепцию подтверждает существование прямой корреляции между уровнем АК и уровнем кортизола. Существует сильная обратная связь между способностью животного эндогенно вырабатывать АК и реакцией кортизола при стрессе. В работе Л. Л. Плоткина (2007) показано, что высокие уровни кортизола в сыворотке крови у пациентов с сепсисом связаны с плохим прогнозом [8]. В экспериментальной работе S. J. Padayatty et al. (2007) отмечено, что стимуляция АКТГ увеличивает концентрацию АК в надпочечниках [101]. В эксперименте виды рыб, которые синтезировали АК, имели 1,6-кратное увеличение уровня кортизола после стресса по сравнению с 20,2-кратным увеличением у тех видов рыб, которые не могли синтезировать АК, при этом

непродуценты АК имели значительно более высокий базовый уровень кортизола [24].

На протяжении последних десятилетий были проведены многочисленные исследования, посвящённые изучению потенциала и влияния АК на лечение сепсиса и других критических состояний. Однако до настоящего времени остаётся недостаточно ясно, как именно изменяется концентрация АК у больных с сепсисом и какие патофизиологические механизмы лежат в основе этих изменений. АК в организме человека демонстрирует плеiotропные эффекты: модулирует иммунный ответ, усиливает антиоксидантную защиту, участвует в синтезе коллагена и метаболизме катехоламинов, а также оказывает эпигенетическое влияние.

Сепсис сопровождается критическим снижением концентрации АК, обусловленным повышенным оксидантным стрессом, нарушением абсорбции в желудочно-кишечном тракте и почечными потерями. Пероральная терапия неэффективна из-за дозозависимой абсорбции. Дефицит АК усугубляет полиорганную дисфункцию, нарушает микроциркуляцию и увеличивает потребность в применении вазопрессорных препаратов, что подчёркивает его роль не только как маркера тяжести состояния, но и как потенциального компонента терапии СШ.

Изучение изменения уровня АК у пациентов с сепсисом и СШ позволит обосновать стратегии коррекции её дефицита, что имеет практическое значение для современной интенсивной терапии. Таким образом, коррекция дефицита АК при сепсисе требует дальнейших исследований для уточнения механизмов действия и разработки персонализированных протоколов, учитывающих генетические и метаболические особенности пациентов.

1.3. Эффективность применения аскорбиновой кислоты у больных с септическим шоком

Несмотря на значительные достижения в области хирургии, антимикробной терапии и методов органной поддержки, поиск адьювантных стратегий, способных улучшить исходы у пациентов с СШ, продолжает оставаться актуальной задачей. В последние годы особое внимание исследователей привлекает потенциал АК как многофункционального агента, обладающего антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Хотя он не является открытием. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о её способности нивелировать оксидативный стресс, стабилизировать эндотелиальную функцию и модулировать дисрегуляцию иммунного ответа. Однако эффективность и безопасность применения высоких доз АК у пациентов с СШ остаются предметом научной дискуссии ввиду противоречивости результатов существующих исследований.

Как вариант эффективной адьювантной терапии сепсиса и СШ предлагается использование больших доз АК, как в монотерапии, так и в комбинации с глюкокортикоидом и тиаминем. По мнению Daniel DeBacker, правильно дозированная АК – это малорисковое, недорогое и потенциально полезное дополнение к нашему текущему арсеналу средств, используемых против сепсиса и СШ [86].

Потенциальная польза АК для уменьшения органной дисфункции и потребности в инфузионной терапии у пациентов хирургического профиля в критическом состоянии и пациентов с ожоговой травмой была предположена более двадцати лет назад [96, 128].

Ретроспективное исследование Paul E. Marik et al., опубликованное в журнале Chest (2017), произвело взрывной эффект. Авторы провели ретроспективный анализ пациентов с СШ, у которых в комплекс интенсивной терапии была включена комбинация АК, тиамина и гидрокортизона, отметив как

основной терапевтический компонент в данной комбинации АК. В результате исследования было показано снижение госпитальной летальности в основной группе до 8,5% (4 из 47) по сравнению с 40,4% (19 из 47) в группе контроля ($p < 0,001$); уменьшение сроков применения вазопрессорной поддержки в основной группе до $(18,3 \pm 9,8)$ часа в сравнении с контрольной группой – $(54,9 \pm 28,4)$ часа ($p < 0,001$); уменьшение потребности в заместительной почечной терапии в основной группе до 10% (3/31) [в контрольной – 33% (11/33)]. Достоверно изменилась и дельта шкалы SOFA в течение 72 часов от начала терапии: $(4,8 \pm 2,4)$ в сравнении с $(0,9 \pm 2,7)$ балла, а также дельта уровня прокальцитонина – 86,4 в сравнении с 33,9 нг/мл. [85]

На основании результатов, представленных Р. Е. Marik et al. (2017), в течение короткого времени были проведены многочисленные исследования с участием пациентов с сепсисом и СШ [37, 49, 52, 59, 61, 70, 73, 91, 92, 136] с целью подтверждения этих многообещающих эффектов АК, но результаты были неоднородными [34].

В более ранних исследованиях А. А. Fowler 3rd et al. (2014) и М. Н. Zabet et al. (2016) показали безопасность и положительные эффекты высокой дозы АК в отношении органной дисфункции и потребности в вазопрессорной поддержке у пациентов с тяжёлым сепсисом и СШ [50, 143].

По мнению Т. Fujii, А. А. Udy (2020), возможной причиной неоднородности результатов является различие в дизайне исследований, в частности в режимах дозирования (время, продолжительность введения и доза) и выборе основного лечения [52].

Также стоит отметить, что в некоторых исследованиях применения 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.

В ряде исследований была показана более высокая смертность пациентов с сепсисом с очагом инфекции в лёгких, тогда как уросепсис имел относительно низкую летальность [15, 65]. Предполагается, что идентификация фенотипов может помочь выявить непредвиденные терапевтические мишени. Так, С. W. Seymour et al. (2019) выделили четыре фенотипа сепсиса [120]. S. V. Bhavani et al. (2022) предложили четыре субфенотипа сепсиса на основании динамики основных жизненно важных показателей [25]. А Z. Xu et al. (2022) выделили клинические субфенотипы сепсиса по динамике органной дисфункции и разработали модель, с помощью которой можно было спрогнозировать принадлежность к определённому субфенотипу через 6 часов от момента поступления в отделение интенсивной терапии [139]. Но всё же неоднородность пациентов с сепсисом делает стратификацию на подгруппы серьёзной проблемой.

В своей работе Н. Peters-Sengers et al. (2022) показали, что локализация инфекции является независимым фактором, влияющим на степень и особенности ответа [104]. В ряде других работ также было отмечено, что локализация очага инфекции является независимым предиктором ранней смертности [15, 65, 93].

Существуют работы, подчёркивающие особенности микроорганизмов; согласно эпидемиологическим данным, при абдоминальном сепсисе кишечная палочка является частым возбудителем инфекции. Так, ещё в 2001 году F. V. Taylor Jr. в своей экспериментальной работе на приматах показал, что в 15 % случаев кишечная палочка вызывает необратимый капиллярный тромбоз в стенке кишки [129]. При разделении на клинические субфенотипы сепсиса J. A. Stortz et al. (2020) обнаружили, что у пациентов с интраабдоминальной локализацией очага инфекции наблюдалась более выраженная провоспалительная реакция, с более частым присоединением вторичной инфекции [127]. Проводятся даже исследования по разделению на клинические субфенотипы пациентов с сепсисом с одинаковой локализацией очага инфекции [56]. Таким образом, некоторые подгруппы пациентов могут получить большую пользу от внутривенной терапии АК, чем другие.

Экспериментальные данные подтверждают эффективность применения высоких доз АК при сепсисе и СШ. Так, в исследовании Y. R. Lankadeva et al. (2021) в экспериментальной модели на животных оценили влияние АК на патофизиологические реакции при сепсисе, вызванном грамотрицательными бактериями. У овец сепсис индуцировали введением липополисахарида (ЛПС) или живой культуры *Escherichia coli*. АК вводили внутривенно в дозах 1500 мг/кг при ЛПС или 500 мг/кг/ч при *Escherichia coli*. АК предотвращала падение системного артериального давления и улучшала перфузию органов, в частности почек и головного мозга. Отмечалось снижение уровня креатинина как маркера острого почечного повреждения и билирубина как маркера печёночной недостаточности. Снижался уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и миелопероксидазы как маркеров окислительного повреждения. Также отмечено восстановление капиллярного кровотока в почках и кишечнике. Выживаемость в группе с АК при бактериальном сепсисе наблюдалась в 100% против 0% в контрольной группе. Авторы отмечают, что результаты их работы подтверждают эффективность использования высоких доз АК в качестве адъювантной терапии при СШ, и подчёркивают необходимость поиска оптимальных доз и схем введения. [74]

Ещё в одном экспериментальном рандомизированном контролируемом доклиническом исследовании С. Р. С. Ow et al. (2025) проводили подбор оптимальной дозы аскорбата натрия. СШ моделировали на овцах. Здоровым молодым животным устанавливали датчики кровотока в почечных артериях. Животным, не находящимся под наркозом, в течение 31 часа вводили живую кишечную палочку. На 23,5-й час сепсиса четыре группы (n=7–8 в каждой) получили инфузионную терапию (30 мл/кг раствора Хартманна) и были случайным образом распределены в группы, получавшие внутривенно аскорбат натрия (1,0; 2,0 или 3,0 г/кг) или плацебо в виде болюса с последующей 7-часовой инфузией. Дозу норадреналина подбирали так, чтобы среднее артериальное давление было на уровне около 70 мм рт. ст. На 23-й час после начала сепсиса у животных развились гипотензия, гиперлактатемия, острое повреждение почек

и гипоксия почечных канальцев. Для поддержания среднего артериального давления овцам в группе плацебо требовались возрастающие дозы норадреналина: от 0,4 до $(0,8 \pm 0,2)$ мкг/кг/мин. Аскорбат натрия в дозе 3,0 г/кг (обеспечивающей уровень аскорбата в плазме около 10 ммоль/л) быстро восстанавливал среднее артериальное давление, что позволило отменить норадреналин у половины животных ($p=0,007$). Более низкие дозы аскорбата натрия (1,0 и 2,0 г/кг) не оказали существенного влияния на потребность в вазопрессорах. Улучшение почечно-медуллярной оксигенации: с $(25,2 \pm 3,3)$ до $(43,4 \pm 4,5)$ мм рт. ст. ($p=0,04$) – и потока мочи: с $(0,5 \pm 0,2)$ до $(6,9 \pm 2,4)$ мл/кг/ч ($p < 0,0001$) – наблюдалось в группе, получающей 3 г/кг аскорбата натрия. [100]

В экспериментальном исследовании В. J. Fisher et al. (2012) индуцировали у крыс модель абдоминального сепсиса путём пункции и легирования слепой кишки. Целью исследования было изучение механизмов, с помощью которых АК уменьшает острое повреждение лёгких. Было показано, что АК уменьшает отёк лёгочной ткани, инфильтрацию нейтрофилов и деструкцию альвеол. Антиоксидантный эффект продемонстрирован в подавлении окислительного стресса за счёт снижения уровня малонового диальдегида (MDA) и повышения активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы). Также отмечается противовоспалительное действие за счёт уменьшения уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) и ингибирования активации NF- κ B. Также исследователи отмечают снижение активности каспазы-3 и числа апоптотических клеток в лёгочной ткани. [48]

Небольшие клинические и рандомизированные исследования, а также метаанализы показывают двойственное отношение к эффективности АК. Так, в корейском ретроспективном исследовании W. Y. Kim et al. (2018) отметили значимое снижение госпитальной летальности (с 39 до 17%) и более быструю рентгенологическую динамику на 7-е сутки у пациентов с тяжёлой пневмонией на фоне внутривенного введения АК в дозе 6 грамм в сутки [70].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включающем 60 пациентов, целью которого являлась оценка эффективности внутривенного

введения АК в дозе 6 грамм в сутки в отношении состояния микроциркуляции и эндотелиального гликокаликса у пациентов с сепсисом и СШ, проведенном E. Velousoviene et al. (2023), было показано значительное улучшение сублингвальной микроциркуляции, снижение уровня маркера повреждения гликокаликса (синдекана-1) и тенденция к снижению баллов по шкале SOFA и уровня интерлейкина-6 в группе вмешательства. Однако статистически значимых различий в выживаемости пациентов не наблюдалось. [24] Но стоит отметить, что для абдоминального сепсиса характерна диссоциация между сублингвальной и кишечной микроциркуляцией, при этом сублингвальные изменения микроциркуляции на фоне проводимого лечения отличаются от изменений, регистрируемых в кишечнике [26, 44].

В марте 2022 года было опубликовано исследование Jean-Remi Lavillegrand et al. Авторы показали, что применение АК у больных с СШ улучшало состояние перфузии периферических тканей и микрососудистую реактивность независимо от уровня АК в плазме крови. Микроциркуляцию измеряли прикроватным способом, с помощью кожно-микроваскулярной реактивности в ответ на ионофорез ацетилхолина в области предплечья до и через 1 час после внутривенного введения АК в дозе 40 мг/кг. В исследование было включено 40 пациентов с СШ. Половина пациентов имела дефицит АК при включении в исследование. Применение АК как компонента адьювантной терапии улучшало микрососудистую реактивность ($p=0,0004$). Кроме того, уменьшилась выраженность синдрома Марика ($p=0,06$), время наполнения капилляров кожи кончиков пальцев (синдром Гведела) ($p=0,0003$) и коленных капилляров ($p<0,0001$), а также градиент центральной и периферической температуры ($p<0,0001$). Положительные эффекты АК наблюдались как у пациентов с дефицитом витамина С, так и без него. [75]

В проведенном метаанализе девяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которые было включено 1427 пациентов, W. Na et al. (2021) показали положительный эффект НАТ-терапии в отношении динамики

показателя SOFA в течение первых 72 часов и уменьшение времени применения вазопрессорных препаратов у пациентов с сепсисом [94].

Также клиническая эффективность АК при сепсисе и СШ оценивалась в ряде РКИ (CITRIS-ALI, ACTS, ATESS, ORANGES, HYVCTTSSS, VITAMINS, VICTAS, LOVIT), результаты оказались противоречивы. Так, в исследовании CITRIS-ALI (2019), включающем 167 пациентов с сепсисом и острым повреждением лёгких, которым проводилась инфузия АК (50 мг/кг каждые 6 часов) в течение 96 часов, не было выявлено различий в уровне тромбомодулина как маркера эндотелиальной дисфункции ($p=0,7$), уменьшения концентрации С-реактивного белка ($p=0,33$) и не было значимых различий в динамике баллов по шкале SOFA ($p=0,86$) между двумя группами [49].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ACTS (2020), включившем 205 взрослых пациентов, проводилась оценка эффективности НАТ-терапии в отношении органной дисфункции у пациентов с СШ в сравнении с терапией только кортикостероидами. Группа исследования получала АК (1,5 грамма каждые 6 часов), гидрокортизон (50 мг каждые 6 часов) и тиамин (200 мг каждые 12 часов) в течение 4 дней или до выписки из ОРИТ. Контрольной группе вводился гидрокортизон (50 мг каждые 6 часов) + плацебо. Между группами не было выявлено статистически значимых различий в динамике баллов SOFA через 72 часа ($p=0,85$), также отсутствовали различия в 30-дневной смертности ($p=0,60$) [92]

ATESS (2020) – это многоцентровое двойное слепое РКИ с участием 111 пациентов из 10 больниц Южной Кореи. В исследовании проведена оценка эффективности терапии АК и тиамин, без применения гидрокортизона, у пациентов с СШ в сравнении с плацебо. АК вводилась в дозе 2 грамма каждые 6 часов, тиамин – в дозе 200 мг каждые 12 часов, внутривенно в течение 4 дней. В исследовании не выявлено различий между группами в 28-дневной летальности ($p=0,64$), динамика снижения уровня лактата через 72 часа была сопоставима в обеих группах ($p=0,89$), также не было различий в динамике баллов шкалы SOFA, продолжительности нахождения на ИВЛ и пребывания в ОРИТ. [59]

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ORANGES J. Iglesias et al. (2020) показали отсутствие статистически значимых различий в динамике баллов по шкале SOFA через 72 часа между группами ($p=0,37$); 30-дневная летальность была ниже в группе исследования (22 %) по сравнению с контрольной группой (38 %), но различие не достигло статистической значимости ($p=0,06$). Отмечено уменьшение продолжительности вазопрессорной поддержки в группе исследования (Me 47,5 часа) по сравнению с группой контроля (Me 69,8 часа) ($p=0,03$). Различий в продолжительности ИВЛ или длительности нахождения в ОРИТ не было. [61]

В одноцентровом исследовании NYVCTTSSS (2020), включающем 150 пациентов с сепсисом или СШ, проводилась оценка НАТ-терапии. Между группами не выявлено различий в 28-дневной смертности ($p=0,87$), динамике органной дисфункции ($p=0,39$), продолжительности вазопрессорной поддержки ($p=0,62$) и длительности пребывания в ОРИТ или стационаре. [37]

Данные по оценке эффективности НАТ-терапии у пациентов с сепсисом и СШ в условиях северной Индии показали, что при включении в стандартный объём лечения АК (1,5 грамма каждые 6 часов), гидрокортизона (50 мг каждые 6 часов) и тиамина (200 мг каждые 12 часов) внутривенно в течение 4 дней сокращается время вазопрессорной поддержки [$M \pm SD$ ($75,72 \pm 30,29$) часа в группе вмешательства и ($M \pm SD$) ($96,13 \pm 40,50$) часа в контрольной группе, $p=0,010$] и отмечается более быстрый клиренс лактата в группе исследования ($p=0,031$). Влияние на летальность отсутствовало ($p=0,82$). [136]

Многоцентровое двойное слепое РКИ VITAMINS, 2020, проведённое T. Fujii et al. в 10 странах с включением 216 взрослых пациентов с СШ, не показало положительного эффекта НАТ-терапии в отношении длительности вазопрессорной поддержки, динамики органной дисфункции и летальности [54]. Такие же выводы были сделаны в исследовании VICTAS (2021) [119].

В исследовании LOVIT (2022), включающем 435 пациентов с сепсисом, получающих вазопрессорную поддержку, которым проводилась инфузия АК (50 мг/кг каждые 6 часов) в течение 96 часов, авторы отмечают, что у пациентов

с сепсисом, получавших вазопрессорную терапию в отделении интенсивной терапии, внутривенное введение АК приводило к более высокому риску смерти или стойкой органной дисфункции через 28 дней, чем при приёме плацебо [73]. В 2023 году Н. Hemilä и Е. Chalker провели вторичный анализ исследования LOVIT. С использованием данных 862 пациентов была построена модель Кокса с разделением на два периода: первые 4 дня (период введения витамина С); следующие 7 дней (период после прекращения введения АК). В первый период смертность в группах АК и плацебо не различалась [RR=0,97 (95 % ДИ 0,65–1,44)]. После прекращения введения АК в течение 7 суток в группе исследования отмечается 57 смертей по сравнению с 32 в группе контроля [RR=1,9 (95 % ДИ 1,2–2,9); $p=0,004$], наибольший риск смерти наблюдался в первые 3 дня после отмены АК [RR=2,28 (95 % ДИ 1,24–4,2)]. Авторы сделали вывод, что ухудшение исходов в группе АК объясняется резким прекращением её введения, а не прямым вредом от терапии. Это может быть связано с истощением запасов АК после отмены, усугубляющим оксидативный стресс. [57]

В ретроспективном исследовании Tae Gun Shin et al. (2019) сравнили 28-дневную и госпитальную смертность между пациентами, получавшими внутривенную терапию АК в дозе 6 грамм в сутки в комбинации с тиамином в дозе 400 мг в сутки, и контролем. Терапию начинали в первые 6 часов после диагностики СШ. Анализ показал отсутствие различий в 28-дневной смертности ($p=0,76$) и госпитальной летальности ($p=0,55$). Единственное: в субпопуляции пациентов с уровнем альбумина менее 30 г/л и с оценкой по шкале SOFA более 10 баллов применение АК продемонстрировало более низкие показатели 28-дневной смертности. [122]

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 40 пациентов с СШ Patrice Rosengrave et al. (2022) оценили влияние внутривенного введения АК на потребность в вазопрессорной поддержке и летальность. В группу исследования было включено 20 пациентов с СШ, которым вводилась АК в дозе 25 мг/кг массы тела каждые 6 часов. Инфузия АК продолжалась до 96 часов, до летального исхода или перевода

пациента из ОРИТ. Различий в продолжительности инфузии вазопрессоров между групп не отмечено ($p=0,52$). Оценка по шкале SOFA была сопоставима между двумя группами ($p>0,05$). Смертность была сопоставима между двумя группами ($p>0,05$). Маркеры воспаления и количество нейтрофилов были выше в группе исследования ($p=0,01$). Таким образом, данное исследование показало, что внутривенное введение АК не приводит к значимому снижению средней дозы или продолжительности инфузии вазопрессоров и летальности. Однако достоверность выводов ограничивает маленький объём выборки. [111]

Результаты одноцентрового РКИ, опубликованного в 2024 году, подтверждают положительный эффект больших доз АК в отношении длительности и дозы вазопрессорной терапии. W. Li et al. Включили в исследование 58 пациентов с СШ, которые были разделены на три группы: получавшие АК в дозе 150 мг/кг/день (группа А), АК 50 мг/кг/день (группа В) и плацебо (группа С). Также оценивали показатели, связанные с синтезом эндогенного норэпинефрина. Уровни показателей синтеза эндогенного норэпинефрина через 96 часов в группах А и В были значимо больше, чем в группе С ($p<0,001$). Также и экзогенно вводимая доза норэпинефрина в группах А и В за 96 часов была значимо ниже, чем в группе С ($p=0,005$). Но при этом не наблюдалось значимого снижения показателей APACHE II, SOFA, не было уменьшения продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ, и данная терапия не повлияла на 28-дневную летальность. [79]

Метаанализ четырёх РКИ (940 пациентов), проведённый Rui Shi и Hongtao Tie (2020), показал, что сочетанное применение АК, тиамин и гидрокортизона не оказывает никакого влияния на смертность. Но при этом отмечено достоверное снижение выраженности органной дисфункции у пациентов, получающих данную адьювантную терапию. [121]

Проведённый в 2022 году международный метаанализ, включающий 10 РКИ, 7096 пациентов, не показал значимых различий в долгосрочной смертности между группами пациентов, где применялась АК в монотерапии

и в сочетании с другими адъювантами, по сравнению с пациентами, получавшими обычную терапию [53].

В 2024 году опубликован метаанализ исследователей из Канады во главе с J. Deng. Авторы оценили эффективность НАТ-терапии у пациентов с сепсисом и СШ. В исследование было включено 15 РКИ, 2594 пациента. На фоне НАТ-терапии отмечается уменьшение продолжительности вазопрессорной поддержки и статистически значимое снижение баллов по шкале SOFA через 72 часа терапии по сравнению с плацебо. Но в то же время у пациентов, получающих НАТ-терапию, отмечается увеличение продолжительности госпитализации в стационаре. Отмечено отсутствие увеличения количества побочных эффектов на фоне применения АК, гидрокортизона и тиамин по сравнению с плацебо. [43]

Отсутствие положительного эффекта от внутривенной терапии АК можно объяснить гетерогенностью групп. 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 лёгких. А исследования, показавшие отсутствие эффекта от терапии АК, включали пациентов преимущественно с интраабдоминальной локализацией очага инфекции. К примеру, в исследовании A. A. Fowler 3rd et al. (2014), как и в исследовании W. Li et al. (2024) только двое пациентов были с абдоминальной инфекцией. А в исследовании Patrice Rosengrave et al. (2022) источник инфекции был преимущественно интраабдоминальной локализации [50, 79, 111].

В систематическом обзоре Y. R. Lee et al. (2022), посвящённом эффективности применения комбинированной терапии (гидрокортизон, АК и тиамин) при сепсисе и СШ, авторами было отмечено, что НАТ-терапия все ещё остаётся экспериментальным методом лечения, так как существующие данные не позволяют рекомендовать её как стандарт лечения. НАТ-терапия в целом хорошо переносится, но требуется мониторинг побочных эффектов кортикостероидов, в частности гипергликемии. Авторы отмечают, что неоднозначность результатов обусловлена различиями в дизайнах исследований,

дозировках и времени начала терапии, а также гетерогенностью выборок, малым количеством пациентов в ряде исследований и отсутствием стандартизации в протоколах лечения. Авторы делают акцент на важности оценки влияния НАТ на специфические подгруппы, например пациентов с выраженным оксидантным стрессом, в будущих исследованиях [76].

Доза АК и продолжительность введения также остаются предметом дискуссий. Так, по данным ряда исследований, при прекращении инфузии АК её концентрация в сыворотке крови резко падает и уже через 2–4 дня пациент может вернуться в состояние гиповитаминоза С [42, 49]. По мнению Paul E. Marik et al. (2017), основанному на опыте лечения более 300 пациентов с сепсисом и СШ, доза 1,5 г каждые 6 часов является адекватной и безопасной [85].

В общенациональном корейском исследовании S. Y. Jung et al. (2022) показали, что внутривенное введение АК в течение пяти и более дней оказывается более эффективным с достоверным снижением госпитальной и 90-дневной смертности у септических пациентов. В исследование было включено 384282 человека со средним возрастом 69 лет. [67] Кроме того, применение АК было связано с более низкой госпитальной смертностью у пациентов старшего возраста с сопутствующей полипатией. По мнению A. A. Fowler 3rd et al. (2014), пациенты с СШ хорошо переносят АК в дозе 200 мг/кг/сут [50].

Ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании нет убедительных доказательств того, что внутривенная терапия высокими дозами АК имеет больший вред, чем плацебо [141]. Также нет убедительных данных о развитии тяжёлых побочных эффектов, а именно увеличении экскреции оксалатов и образовании почечных конкрементов. Образование оксалатов в почках – процесс длительный и занимает несколько месяцев. В основном камнеобразование описано у больных с гемохроматозами, которое связано с окислением железа [50]. 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 определённых глюкометров, использующих глюкозодегидрогеназно-пирролохинолинхинон амперометрические методы [87].

Работа J. J. Marini et al. (2019) «Думаем о будущем: многообещающие, но непроверенные идеи для будущей интенсивной терапии» всесторонне освещает сложности, возникающие при доказательстве эффективности применения АК. Согласно утверждениям авторов, процесс установления истинной значимости современных методик или инновационных подходов может значительно замедляться, если придерживаться традиционного пошагового научного подхода. Более того, устоявшиеся, но ошибочные концептуальные парадигмы зачастую сложно подвергнуть сомнению, пересмотреть или опровергнуть. [86]

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 в локализации очага инфекции. Противоречивость результатов проведённых исследований, отсутствие публикаций, посвящённых применению АК у пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой СШ, явились основанием для проведения нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследуемой популяции пациентов

Было проведено ретроспективное и проспективное когортное исследование с целью оценки эффективности включения высокой дозы АК как компонента адъювантной терапии пациентов с септическим шоком с интраабдоминальной локализацией очага инфекции. Согласно заключению этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 22.09.2022), данное исследование не противоречит принципам медицинской этики. Перед включением пациента в исследование оформлялось информированное добровольное согласие, которое подписывал либо сам участник, либо его ближайшие родственники в случае невозможности самостоятельного подписания согласия пациентом.

Размер выборки для исследования был рассчитан на основе проведенного в 2017 году Paul E. Marik et al. исследования, в котором было показано снижение госпитальной летальности в основной группе до 8,5 % по сравнению с 40,4 % в группе контроля [85]. Расчет проводился по формуле:

$$n = [A + B]^2 \times [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)] / (p_1 - p_2)^2, \quad (1)$$

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 $1-\beta$. При $\alpha=0,05$ $A=1,96$, а при $\beta=0,2$ $B=0,84$. $[A + B]^2$ равно 7,84;

p_1 и p_2 – ожидаемые пропорции в группах. $p_1=0,404$ (40,4 % в контрольной группе), $p_2=0,085$ (8,5 % в группе исследования).

Подставив все значения в формулу, получим $n=24,5$, округлим до 25. Следовательно, всего необходимо набрать в двух группах 50 пациентов. С целью увеличения достоверности исследования объем выборки был увеличен в 2 раза.

Исследование проводилось у пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной клинической больницы и городской клинической больницы № 8 города Челябинска. Период исследования – с 22 сентября 2022 по 31 декабря 2024 года. В исследование включено 100 пациентов с септическим шоком, осложнившим течение интраабдоминальной инфекции. В группу исследования включено 50 больных, из них 30 получали лечение в ЧОКБ, 20 – в ГКБ № 8. Внутривенное введение аскорбиновой кислоты осуществлялось в дозе 1500 мг каждые 6 часов, суточная доза составила 6000 мг. В группу контроля входило 50 пациентов: из ЧОКБ – 28 человек, из ГКБ № 8 – 22 человека. Контрольная группа набиралась ретроспективно, методом сплошной выборки, с учётом критериев включения в исследование, посредством анализа через систему МИС БАРС медицинских карт, историй болезни пациентов, получавших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля ЧОКБ и ГКБ № 8.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с подтверждённой абдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком (перитонит и холангит), соответствующие критериям «Сепсис-3» (SSC, 2016), до или после хирургической санации очага инфекции. В исследование включались пациенты, имеющие все критерии включения. Критерии исключения: отсутствие хотя бы одного критерия включения, а также известный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, известная или предполагаемая беременность или кормление грудью, летальный исход в течение первых 24 часов, подтверждённое онкологическое заболевание IV стадии.

Диагноз «перитонит» выставлялся на основании наличия клинико-лабораторных признаков инфекции, а также оценки индекса брюшной полости по В. С. Савельеву (2013) [12], которая проводилась во время первой лапаротомии. «Холангит» выставлялся при нарастающей желтухе, боли в правом подреберье и гипертермии (триада Жана-Мартена Шарко).

Критериями развития септического шока являются снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст., уровень лактата

в артериальной крови более 2 ммоль/л, потребность в вазопрессорной поддержке и развитие органной дисфункции с оценкой по шкале SOFA 2 и более баллов [123]. Сопутствующая патология оценивалась по индексу коморбидности М. Е. Charlson et al. (1987) [38]. Для оценки прогноза у пациентов с СШ применялась интегральная система APACHE II [77]. Выраженность органной дисфункции определялась баллом по шкале SOFA [135]. Демографические, клинические и лабораторные характеристики в группах в момент включения в исследование представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные характеристики групп исследования

Показатели	Число наблюдений, n		Группа		p
	Иssl.	Конт.	Исследование	Контроль	
Возраст, лет (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	50	50	68,00 [59,50; 72,75]	67,00 [57,00; 75,00]	0,972
Мужской/женский, n (%)	50	50	26/24 (52,0/48,0)	19/31 (38,0/62,0)	0,159
ЧОКБ / ГКБ № 8, n (%)	50	50	29/21 (58,0/42,0)	28/22 (56,0/44,0)	0,840
Внебольничная/ нозокомиальная инфекция, n (%)	50	50	33/17 (66,0/34,0)	34/16 (68,0/32,0)	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, баллы (M ± SD)	50	50	5,28 ± 2,64	4,56 ± 3,14	0,218
APACHE II, баллы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	50	50	16,00 [11,00; 20,00]	16,00 [12,25; 19,75]	0,629
SOFA, баллы (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, баллы (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

Продолжение таблицы 1

Показатели	Число наблюдений, n		Группа		p
	Иssl.	Конт.	Исследование	Контроль	
С-реактивный белок, мг/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	49	45	209,20 [121,40; 288,40]	167,00 [79,00; 283,00]	0,147
Лактат, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	50	50	2,30 [2,00; 3,40]	2,85 [2,00; 3,88]	0,187
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (Me [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 (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	50	50	237,00 [164,50; 288,75]	279,50 [183,00; 361,75]	0,170
Общий белок, г/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	47	46	50,90 [44,50; 55,00]	53,00 [48,00; 59,90]	0,102
Альбумин, г/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	43	37	24,40 [21,25; 28,45]	26,00 [23,00; 29,00]	0,393
Билирубин общий, мкмоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	48	49	24,45 [11,45; 48,05]	25,80 [14,00; 52,00]	0,532
АСТ, ЕД/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	46	46	43,50 [25,50; 103,25]	39,00 [20,00; 88,50]	0,577
АЛТ, ЕД/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	46	47	27,00 [17,00; 56,50]	34,00 [13,00; 84,50]	0,851
pHv, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	44	46	7,35 [7,30; 7,39]	7,31 [7,28; 7,38]	0,176
svO ₂ , % (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	29	67,20 [60,95; 76,20]	72,20 [64,50; 75,80]	0,311
Калий, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	49	49	4,10 [3,60; 4,60]	3,80 [3,30; 4,40]	0,201
Натрий, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	49	49	140,00 [135,00; 143,00]	137,00 [134,00; 139,00]	0,027 *
Кальций, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	43	46	0,98 [0,59; 1,09]	0,99 [0,69; 1,12]	0,557
Амилаза, ЕД/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	44	46	39,50 [23,50; 85,50]	34,50 [17,75; 72,25]	0,319
Глюкоза, 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; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; ВВГДФ – вено-венозная гемодиализация; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; pHv – pH центральной венозной крови; svO ₂ – сатурация центральной венозной крови; * – статистически значимые различия (p < 0,05).					

Согласно приведённой выше таблице, статистически значимых различий между группами по демографическим данным и клиническим характеристикам нет. При сравнении лабораторных показателей отмечается статистически значимое различие между группами в концентрации натрия сыворотки крови, однако стоит отметить, что медиана (Me) в обеих группах находится в диапазоне

нормального значения в сыворотке крови. Количество баллов по шкалам SOFA и APACHE II было сопоставимо в обеих группах на момент развития септического шока.

2.2. Методы исследования больных

На момент диагностики септического шока и в последующем на третьи, пятые и седьмые сутки оценивались показатели шкал APACHE II и SOFA. Отмечался механизм возникновения сепсиса (внебольничный или нозокомиальный). Проводилась оценка длительности вазопрессорной поддержки с оценкой возможной комбинации катехоламиновых препаратов. Отслеживалось назначение гормональных препаратов. Также оценивалась потребность в экстракорпоральных методах детоксикации, в частности применение вено-венозной гемодиализации (ВВГДФ) или гемодиализа. Оценена потребность в проведении искусственной вентиляции лёгких, её продолжительность и частота выполнения трахеостомии.

Фиксировались также экстраабдоминальные осложнения, а именно тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия лёгочных артерий (ТЭЛА), пневмония, развитие острых язв желудочно-кишечного тракта, осложнённых кровотечением, острый инфаркт миокарда (ОИМ). Также проводился анализ длительности госпитализации в стационаре, нахождения в ОРИТ. Исход оценивался в виде выписки пациента из стационара или смерти.

С целью выявления пациентов с низким содержанием АК проводилось определение её концентрации в сыворотке крови. Забор крови для определения концентрации АК проводился после диагностики септического шока и определения соответствия критериям включения, до начала терапии АК. Концентрация АК в сыворотке крови определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) на анализаторе

Agilent 1260 (США, 2018), анализаторе АБхФк-02-«НПП-ТМ» (Россия, ЗАО НПП «Техномедика», г. Москва). Материалом для исследования является цельная кровь, которая набирается в вакуумную пробирку с ЭДТА в объеме 3 мл. После забора крови пробирка переворачивается 8–10 раз. Хранение и транспортировка осуществлялись при температуре от +2 до +8 градусов по Цельсию в защищённом от света контейнере. Транспортировка до места проведения исследования начиналась сразу после забора крови.

Кроме того, у исследуемой популяции пациентов оценивались общий анализ крови (ОАК), биохимические показатели и параметры кислотно-щелочного и газового состава крови (КЩС), а также уровень прокальцитонина. Лабораторные показатели оценивались в первые сутки после включения в исследование, далее на третьи, пятые и седьмые сутки.

Из ОАК фиксировались концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов. Оценка проводилась на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-30S (Китай, 2020).

Анализ биохимических показателей включал концентрацию лактата, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), общего билирубина, общего белка, альбумина, амилазы, глюкозы, калия, натрия, кальция. Тесты проводились на автоматическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (Германия, 2015).

В КЩС проводилась оценка сатурации венозной крови (svO_2) и pH центральной венозной крови (pH_v) при помощи автоматического анализатора ABL800 FLEX (Дания, 2021).

Уровень прокальцитонина определялся на автоматическом иммунохимическом анализаторе Abbott Architect i2000SR (США, 2012).

2.3. Методы лечения и применения аскорбиновой кислоты у пациентов с абдоминальным сепсисом

Алгоритмы ведения пациентов базировались на принципах ранней целенаправленной терапии, мультидисциплинарного подхода и адаптации к индивидуальному ответу пациента согласно Международным рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса (SSC, 2021). Приоритетами были антимикробная терапия, гемодинамическая поддержка и оперативная санация очага инфекции. В ОРИТ проводился непрерывный мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), насыщения крови кислородом (SpO_2), термометрия.

Антибактериальная терапия назначалась эмпирическим путём с последующей коррекцией в зависимости от динамики раневого процесса и данных микробиологического мониторинга. Антибактериальная терапия назначалась и корректировалась лечащим врачом с учётом рекомендаций SKAT (2018) [10].

Инфузионная терапия проводилась кристаллоидными растворами. Основная стратегия была направлена на устранение сепсис-индуцированной гипоперфузии. Объём применяемой инфузии рассчитывался лечащим врачом из расчёта 30 мл/кг в первые 3 часа после развития шока (SSC, 2021). При трансфузионной терапии придерживались рекомендаций SSC (2021).

Респираторная поддержка проводилась в случае развития гипоксемии, и/или гиперкапнии, и/или нарушения сознания по шкале ком Глазго (ШКГ) 10 и менее баллов и была направлена на достижение нормовентиляции. При развитии острого респираторного дистресс-синдрома применялась протективная вентиляция лёгких с низким дыхательным объёмом (6–8 мл/кг идеальной массы тела), ограничением плато давления (менее 30 см вод. ст.) [1]. Трахеостомия выполнялась в сроки по установленным в стационаре протоколам, основным показанием являлась прогнозируемая продолжительность ИВЛ более

7–14 дней. В исследовании не проводилась оценка сроков наложения трахеостомы. Экстубация или деканюляция выполнялись по мере улучшения дыхательной функции. Показаниями к прекращению ИВЛ являлась совокупность клинических, лабораторных и инструментальных данных: разрешение острой дыхательной недостаточности или устранение причины, вызвавшей необходимость ИВЛ; отсутствие появления новой органной дисфункции, или разрешение имеющихся органных дисфункций, или отсутствие их прогрессирования; способность пациента самостоятельно очищать дыхательные пути; уровень сознания по ШКГ более 10 баллов; показатели газообмена: $SpO_2 \geq 92-94\%$ при $FiO_2 \leq 40\%$ и $PEEP \leq 5-8$ см вод. ст., $PaO_2/FiO_2 \geq 200$ мм рт. ст., $PaCO_2 \leq 45$ мм рт. ст. или компенсированный уровень у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких; успешное прохождение проб на спонтанное дыхание; улучшение рентгенологической картины лёгких или отсутствие свежих изменений.

Решения о необходимости проведения медикаментозной седации, её продолжительности и выборе препарата оставлялись на усмотрение лечащего врача.

Препаратом выбора при назначении вазопрессорной поддержки являлся норадреналин (SSC, 2021). Целью являлось поддержание среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст. По решению лечащего врача допускалась комбинация катехоламиновых препаратов. На фоне постепенного снижения дозы норадреналина менее 0,05 мкг/кг/мин при условии САД более или равного 65 мм рт. ст. и нормализации показателей перфузии органов [диурез 0,5 мл/кг/ч и более в течение 4–6 часов, $ScvO_2$ 70% и более (при наличии мониторинга), уровень лактата менее 2 ммоль/л (при отсутствии других причин гиперлактатемии)] лечащим врачом принималось решение о прекращении вазопрессорной поддержки.

Глюкокортикоиды применялись в случае развития рефрактерного септического шока. Согласно рекомендациям SSC (2021), инициация введения начиналась через 4 часа от начала катехоламиновой поддержки в случае, если

доза вводимого норадреналина или адреналина была равной или превышала 0,25 мкг/кг/мин без тенденции к стабилизации АД. Применялся метилпреднизолон посредством внутривенного введения в дозе 1000 мг в первые сутки, 500 мг во вторые сутки и 250 мг в третьи сутки. Существуют работы, указывающие на возможность применения метилпреднизолона в качестве альтернативы гидрокортизону в случае его дефицита или отсутствия [16].

Хирургическое лечение проводилось в экстренном или отсроченном порядке в виде дренирования или вскрытия и санации очага инфекции. Вид и характер вмешательства определялись лечащим хирургом. Хирургическая тактика санации очага инфекции, её оперативно-технические приёмы, особенности дренирования и ведение послеоперационной раны основывались на рекомендациях Российского общества хирургов, а также имеющихся утверждённых клинических рекомендаций и международных руководств [2, 6, 9, 108, 117].

Показания для релапаротомии устанавливались лечащим хирургом. В исследовании не проводилась оценка релапаротомий в зависимости от срочности повторного вмешательства («по программе» или «по требованию»).

Перевод пациента из ОРИТ в общее отделение осуществлялся при достижении стабильности жизненно важных функций, отсутствии потребности в круглосуточном интенсивном мониторинге и при готовности к этапному лечению. Критерии включают: стабильное АД без вазопрессорной поддержки 24 часа и более, отсутствие жизнеугрожающих аритмий; успешное отлучение от ИВЛ, SpO₂ 92% и более при дыхании атмосферным воздухом, отсутствие необходимости в неинвазивной вентиляции (НИВЛ) или высокопоточной оксигенотерапии (ВПО); стабильный уровень бодрствования 24 часа и более, 13 баллов и более по шкале ком Глазго; отсутствие потребности в экстракорпоральной поддержке (за исключением больных с хроническим диализом); возможность ухода в условиях общего отделения.

Внутривенное введение АК осуществлялось в дозе 1500 мг каждые 6 часов на протяжении пяти дней по разрешению этического комитета. Каждая вводимая

доза (1500 мг) смешивалась в шприце с 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором натрия хлорида (конечный объём – 50 мл) с последующим внутривенным микроструйным введением посредством шприцевого инфузионного насоса в течение 30 минут. Терапия АК прекращалась через 5 суток, или в случае перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии, или в случае смерти – в зависимости от того, что наступило ранее. В течение периода исследования проводился мониторинг побочных эффектов, связанных с приёмом АК.

2.4. Методы статистического анализа

База данных формировалась на основании медицинской документации, клинических и лабораторных данных. Архивирование данных проводилось посредством программы Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка данных выполнена с помощью компьютерной программы SPSS Statistics 23 (IBM, США) и программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Для оценки нормального распределения непрерывных переменных использовался критерий Шапиро – Уилка (для группы менее 50 человек) или критерий Колмогорова – Смирнова (при количестве пациентов более 50). При соответствии нормальному распределению количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Для репрезентативности средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При отсутствии нормального распределения непрерывные переменные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₂₅; Q₇₅). При описании категориальных переменных указывались абсолютные значения и процентные доли. При нормальном распределении количественного показателя при условии равенства дисперсий сравнение двух групп проводилось с помощью

t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных показателей между двумя группами, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Анализ процентных соотношений в четырёхпольных таблицах проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (если ожидаемые частоты превышали 10) и точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 10). Для оценки эффекта при сравнении относительных величин вычисляли отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение процентных долей в многопольных таблицах осуществляли посредством критерия хи-квадрат Пирсона.

Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса – Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для анализа характера и силы взаимосвязи между количественными переменными использовались коэффициент корреляции Пирсона при нормальном распределении сравниваемых показателей и коэффициент ранговой корреляции Спирмена при отклонении распределения от нормального. Зависимость количественного показателя от влияющих факторов моделировалась с использованием метода линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определённого исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Методы статистической обработки данных, применяемые в данном исследовании, были выбраны с учётом особенностей распределения исследуемых переменных и позволили провести всесторонний анализ полученных результатов. Использование современных программных инструментов обеспечило высокую точность расчётов и объективность выводов. Применение выбранных методов анализа позволило адекватно оценить различия между группами и выявить зависимости между переменными, что способствовало получению надёжных и достоверных научных данных, необходимых для подтверждения гипотез исследования. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

ГЛАВА 3. АСПЕКТЫ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

3.1. Анализ исходной концентрации аскорбиновой кислоты у пациентов с септическим шоком

В группе исследования (n=50) проводилось определение концентрации АК в сыворотке крови до начала терапии этим витамином (таблица 2). Медиана концентрации АК находилась в пределах референсных значений и составила 6,80 мкг/мл (Q_{25;75} 3,67; 12,57 мкг/мл) при широком разбросе значений (0,00–92,10 мкг/мл).

Таблица 2 – Значения концентрации АК в сыворотке крови

Показатели	Число наблюдений, n	Концентрация АК, мкг/мл (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	p
АК	50	6,80 [3,67; 12,57]	–
Мужчины	26	4,92 [3,63; 9,24]	0,252
Женщины	24	8,00 [3,97; 17,09]	
Нозокомиальная инфекция	17	7,30 [4,70; 17,45]	0,095
Внебольничная инфекция	33	5,60 [3,32; 12,20]	
Метилпреднизолон и АК	29	6,63 [3,64; 12,60]	0,616
Только АК	21	7,30 [4,08; 12,50]	
ИВЛ проводилась	43	5,60 [3,62; 11,25]	0,030*
ИВЛ не проводилась	7	13,00 [9,50; 19,85]	
Умер	27	5,61 [3,98; 11,25]	0,838
Выжил	23	8,00 [3,38; 12,80]	

Примечание: АК – аскорбиновая кислота; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – межквартильный интервал; * – статистически значимые различия (p<0,05).

Согласно данным, представленным в таблице 2, не наблюдалось различий в концентрации АК между мужчинами [Me 4,92 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,63; 9,24 мкг/мл)] и женщинами [Me 8,00 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,97; 17,09 мкг/мл)], $p=0,252$. Не было различий в концентрации АК в зависимости от механизма развития сепсиса: нозокомиальный [Me 7,30 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 4,70; 17,45 мкг/мл)], внебольничный [Me 5,60 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,32; 12,20 мкг/мл)], $p=0,095$. Не отмечено статистически значимых различий в исходной концентрации АК среди пациентов, получавших гормоны [Me 6,63 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,64; 12,60 мкг/мл)], и пациентов, которым гормоны не назначались [Me 7,30 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 4,08; 12,50 мкг/мл)], $p=0,616$. Также не было различий среди выживших [Me 8,00 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,38; 12,80 мкг/мл)] и умерших пациентов [Me 5,61 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,98; 11,25 мкг/мл)], $p=0,838$.

При анализе влияния исходной концентрации АК на потребность в ИВЛ было установлено, что у пациентов на искусственной вентиляции лёгких уровень АК был значимо ниже [Me 5,60 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 3,62; 11,25 мкг/мл)] по сравнению с пациентами без потребности в ИВЛ [Me 13,00 мкг/мл ($Q_{25;75}$ 9,50; 19,85 мкг/мл)], $p=0,030$. Однако построенная модель логистического регрессионного анализа отношения шансов потребности в ИВЛ в зависимости от исходной плазменной концентрации АК не была статистически значимой (OR=0,984; 95 % ДИ 0,940–1,030; $p=0,520$).

В процессе статистической обработки лабораторных показателей и их динамики выявлено наличие статистически значимых различий. Так, по данным корреляционного анализа отмечается умеренная обратная связь между исходной концентрацией АК и уровнем натрия (Na^+) на первые ($\rho=-0,291$; $p=0,045$) и пятые сутки ($\rho=-0,404$; $p=0,005$), однако данные достоверные изменения уровня натрия находятся в диапазоне нормальных референсных значений его плазменной концентрации, что, вероятнее всего, не будет иметь клинического значения.

Не выявлено достоверных различий ($p>0,05$) в уровне АК в зависимости от потребности в экстракорпоральных методиках детоксикации, динамики

концентрации мочевины, креатинина, прокальцитонина, С-реактивного белка, лактата, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, билирубина.

При формировании двух групп пациентов с септическим шоком, получавших комбинацию метилпреднизолона с АК и только АК, уже на этапе первичного анализа отмечается несопоставимость групп по исходной тяжести состояния. Группа метилпреднизолон + АК была значительно тяжелее уже на момент начала лечения, что было связано с особенностями дизайна исследования, согласно которому глюкокортикоиды применялись в случае развития рефрактерного септического шока. Инициация введения начиналась через 4 часа от начала катехоламиновой поддержки в случае, если доза вводимого норадреналина была равной или превышала 0,25 мкг/кг/мин без тенденции к стабилизации АД. Сравнительные характеристики двух групп пациентов, получающих лечение высокой дозой АК, в зависимости от назначения метилпреднизолона представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов, получающих метилпреднизолон с АК, по сравнению с пациентами, получающими только АК

Показатели	Число наблюдений, n		Группа		p
	ГКС + АК	АК	ГКС + АК	АК	
Возраст, лет (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	70,00 [62,00; 74,00]	66,00 [57,00; 72,00]	0,485
Внебольничная/ нозокомиальная инфекция, n (%)	29	21	20/9 (69,0/31,0)	13/8 (62,0/38,0)	0,763
Charlson, баллы (M ± SD)	29	21	5,55 ± 2,49	4,90 ± 2,86	0,398
APACHE II, баллы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	17,00 [13,00; 21,00]	11,00 [8,00; 17,00]	0,027 *
APACHE II3, баллы (M ± SD)	29	21	16,90 ± 6,01	12,10 ± 6,07	0,008 *
APACHE II5, баллы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	27	21	16,00 [11,00; 19,50]	10,00 [7,00; 13,00]	0,003 *
APACHE II7, баллы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	25	17	18,00 [11,00; 21,00]	9,00 [6,00; 13,00]	0,004 *
SOFAi, баллы (M ± SD)	29	21	10,17 ± 2,25	8,90 ± 2,30	0,057
SOFA3, баллы (M ± SD)	29	21	10,17 ± 2,96	5,29 ± 2,97	< 0,001 *

Продолжение таблицы 3

Показатели	Число наблюдений, n		Группа		p
	ГКС + АК	АК	ГКС + АК	АК	
SOFA5, баллы (M±SD)	27	20	9,30±3,46	3,70±1,75	< 0,001 *
SOFA7, баллы (M±SD)	25	17	8,80±4,38	3,18±1,94	< 0,001 *
СРБ1, мг/л (M±SD)	29	20	210,47±112,20	222,24±117,94	0,725
СРБ3, мг/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	23	15	169,00 [101,30; 218,00]	115,50 [94,60; 176,00]	0,446
СРБ5, мг/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	21	11	143,00 [72,70; 200,00]	77,00 [31,20; 152,25]	0,226
СРБ7, мг/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	23	11	100,00 [61,35; 124,65]	130,00 [58,45; 196,00]	0,568
WBC1, 10 ⁹ /л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	13,70 [10,30; 22,00]	13,60 [8,30; 19,00]	0,783
WBC3, 10 ⁹ /л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	20	14,10 [10,30; 18,10]	10,80 [8,73; 16,93]	0,215
WBC5, 10 ⁹ /л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	27	19	17,60 [10,45; 21,95]	8,30 [6,50; 16,30]	0,005 *
WBC7, 10 ⁹ /л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	25	17	16,30 [12,50; 22,40]	11,70 [6,60; 13,70]	0,006 *
Лактат1, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	3,00 [2,10; 3,60]	2,10 [2,00; 2,80]	0,054
Лактат3, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	28	14	1,70 [1,40; 2,62]	1,70 [1,32; 1,98]	0,310
Лактат5, ммоль/л (M±SD)	21	9	2,27±0,58	1,64±0,36	0,006 *
Лактат7, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	20	7	1,70 [1,50; 2,65]	2,30 [1,80; 2,55]	0,374
Глюкоза1, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	9,70 [5,80; 11,30]	7,90 [6,60; 9,90]	0,687
Глюкоза3, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	8,90 [6,50; 10,40]	6,10 [5,70; 9,40]	0,056
Глюкоза5, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	27	20	8,90 [6,95; 12,85]	7,45 [6,42; 10,80]	0,250
Глюкоза7, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	27	16	7,70 [6,25; 9,95]	8,05 [6,83; 11,05]	0,633
Длительность вазопрессорной поддержки, часы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	190,00 [108,00; 308,00]	40,00 [14,00; 111,00]	< 0,001 *
Максимальная доза норадреналина, мкг/кг/мин (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	0,54 [0,39; 0,80]	0,20 [0,18; 0,30]	< 0,001 *
ИВЛ проводилась / не проводилась, n (%)	29	21	28/1 (96,6/3,4)	15/6 (71,4/28,6)	0,033 *
Продолжительность ИВЛ, дни (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	14,00 [10,00; 17,00]	11,00 [1,25; 24,50]	0,576

Продолжение таблицы 3

Показатели	Число наблюдений, n		Группа		p
	ГКС + АК	АК	ГКС + АК	АК	
Длительность нахождения в ОРИТ, дни (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	15,00 [11,00; 20,00]	14,00 [6,00; 26,00]	0,708
Длительность нахождения в стационаре, дни (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	29	21	18,00 [14,00; 27,00]	22,00 [16,00; 26,00]	0,542
Летальность, n (%)	29	21	20 (69,0)	7 (33,3)	0,021 *

Примечание: ГКС – глюкокортикостероид (метилпреднизолон); АК – аскорбиновая кислота; Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – межквартильный интервал; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; n – количество наблюдений; i – первые сутки; 3 – третьи сутки; 5 – пятые сутки; 7 – седьмые сутки; СРБ – С-реактивный белок; WBC – содержание лейкоцитов; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; * – статистически значимые различия (p<0,05).

Согласно представленной таблице, группа пациентов, которым назначили метилпреднизолон, исходно была в более тяжёлом состоянии и у них была выше степень органной дисфункции. В динамике у этих пациентов наблюдалось более медленное улучшение по шкалам тяжести и органной дисфункции (APACHE II, SOFA), им требовалась более высокая доза и бóльшая продолжительность вазопрессорной поддержки, а также была чаще потребность в ИВЛ; хотя продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ и стационаре значимо не различались между группами. Летальность была статистически значимо выше в группе пациентов, получающих метилпреднизолон и АК. Согласно исходной характеристике данных групп пациентов и объёма выборки, нельзя утверждать о наличии связи между назначением метилпреднизолон и худшим исходом лечения.

С целью анализа распространённости дефицита АК у пациентов с септическим шоком и интраабдоминальной локализацией инфекции, а также оценки степени влияния исходной концентрации на последующую динамику состояния все пациенты группы исследования были разделены на подгруппы по исходному уровню АК. Количество пациентов с концентрацией АК ниже нормы, менее 4 мкг/мл, составило 16 человек (32,0%); с нормальной

концентрацией, от 4 до 15 мкг/мл, было 23 пациента (46,0%); 11 пациентов (22,0%) имели концентрацию АК в сыворотке крови более 15 мкг/мл.

В подгруппе пациентов с низкой концентрацией АК все получали терапию этим витамином не менее пяти суток, всем проводилась ИВЛ, летальность составила 43,8% (n=7). В подгруппе с нормальной концентрацией 4 пациента получали АК менее пяти суток, у 19 человек была потребность в ИВЛ (82,6%), летальность составила 60,9% (n=14). Среди пациентов с высокой концентрацией 3 получали АК менее пяти суток, у 8 человек (72,7%) была потребность в проведении ИВЛ, летальность среди них составила 54,5% (n=6). Зависимости между исходной концентрацией АК и исходом не выявлено. Доля умерших была выше в группах с нормальной (60,9%) и высокой (54,5%) концентрацией АК, но различия не были достоверным (p=0,573).

У пациентов, получавших АК менее пяти суток, медиана концентрации АК была выше [Me 13,00 мкг/мл (Q_{25; 75} 8,07; 18,10 мкг/мл)] по сравнению с теми, кому АК вводилась пять суток [Me 5,61 мкг/мл (Q_{25; 75} 3,62; 11,25 мкг/мл)], но без статистической значимости (p=0,063). Из всей совокупности пациентов, получавших АК, количество тех, кто получал терапию менее пяти суток, составило 7 человек (14,0%). Из них 5 пациентов были переведены из ОРИТ в связи с улучшением состояния, 2 умерли. При сравнении всей совокупности пациентов, получавших АК, в зависимости от исхода и продолжительности терапии АК статистически значимых различий не выявлено (p=0,225).

Более того, не выявлено достоверных различий в динамике баллов по шкале АРАСНЕ II между подгруппами с низкой, нормальной и высокой концентрацией АК на всех этапах наблюдения: p=0,700 (первые сутки), p=0,655 (третьи сутки), p=0,810 (пятые сутки), p=0,392 (седьмые сутки).

При анализе шкалы органной дисфункции (SOFA) на первые сутки обнаружены достоверные различия (p=0,031). Пациенты с низкой [Me 10,00 балла (Q_{25; 75} 9,00; 11,00 балла)] и высокой [Me 10,00 балла (Q_{25; 75} 9,00; 11,50 балла)] концентрацией АК имели более высокие баллы по шкале SOFA, чем группа с нормальным уровнем АК [Me 8,00 балла (Q_{25; 75} 7,00; 10,50 балла)]. Однако

в динамике на третьи, пятые и седьмые сутки различия нивелировались ($p=0,340$; $p=0,550$; $p=0,427$ соответственно), что может быть связано с эффективностью терапии или малым размером выборки.

При сопоставлении подгрупп по длительности вазопрессорной поддержки нам не удалось выявить достоверных различий ($p=0,109$), не отмечается различий и в максимальной дозе норадреналина ($p=0,517$). Также не выявлено различий между подгруппами в продолжительности ИВЛ ($p=0,931$) и частоте выполнения трахеостомий ($p=0,710$).

Кроме того, не отмечается статистически значимых различий в количестве лапаротомий между подгруппами ($p=0,123$).

Длительность нахождения в ОРИТ ($p=0,837$) и продолжительность пребывания в стационаре ($p=0,930$) также не имели значимых различий в подгруппах пациентов в зависимости от исходной концентрации АК.

Низкая, нормальная или высокая концентрация АК в сыворотке крови при развитии септического шока у пациентов с интраабдоминальной локализацией очага инфекции не оказывает статистически значимого влияния на большинство исследуемых параметров, включая динамику APACHE II и SOFA, длительность лечения и исход.

3.2. Влияние применения аскорбиновой кислоты на течение органной дисфункции

На всех этапах наблюдения проведено сравнение двух групп с использованием U-теста Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. В результате не было получено статистической значимости межгрупповых различий в динамике баллов по шкале APACHE II (таблица 4). На начальном этапе (APACHE II) медиана в группе исследования составила 16,00 балла ($Q_{25; 75}$ 11,00; 20,00 балла), в группе контроля – 16,00 балла ($Q_{25; 75}$ 12,25; 19,75), $p=0,629$.

Различия в тяжести состояния между группами при включении в исследование отсутствовали, что подтверждает сопоставимость исходных характеристик пациентов. На третьи, пятые и седьмые сутки (APACHE II3, APACHE II5, APACHE II7) межгрупповые различия остаются статистически незначимыми ($p=0,380$; $p=0,765$; $p=0,080$). Среднее значение в группе исследования на третьи сутки – $(14,88 \pm 6,44)$ балла, в группе контроля – $(13,74 \pm 6,22)$ балла, $p=0,380$. Медиана в группе исследования на пятые сутки – 12,00 балла ($Q_{25;75}$ 7,75; 19,00 балла), в группе контроля – 12,00 балла ($Q_{25;75}$ 8,00; 16,50 балла), $p=0,765$. Среднее значение в группе исследования на седьмые сутки – $(13,83 \pm 6,55)$ балла, в группе контроля – $(11,37 \pm 5,82)$ балла, $p=0,080$. Следовательно, применение АК в группе исследования не повлияло на динамику тяжести состояния, оценённой по шкале APACHE II, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4 – Анализ баллов по шкале APACHE II в динамике в зависимости от группы

Показатель	Группа	Количество баллов		n	p
		($M \pm SD$) или Me	95% ДИ [Q_{25} ; Q_{75}]		
APACHE II1	Исследование	16,00	11,00; 20,00	50	0,629
	Контроль	16,00	12,25; 19,75	50	
APACHE II3	Исследование	$14,88 \pm 6,44$	13,05; 16,71	50	0,380
	Контроль	$13,74 \pm 6,22$	11,92; 15,57	47	
APACHE II5	Исследование	12,00	7,75; 19,00	48	0,765
	Контроль	12,00	8,00; 16,50	43	
APACHE II7	Исследование	$13,83 \pm 6,55$	11,79; 15,87	42	0,080
	Контроль	$11,37 \pm 5,82$	9,46; 13,28	38	

Примечание: Me – медиана; [Q_{25} ; Q_{75}] – межквартильный интервал; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; n – количество наблюдений; i – первые сутки; 3 – третьи сутки; 5 – пятые сутки; 7 – седьмые сутки.

При оценке динамики баллов по шкале SOFA на всех этапах наблюдения нами не выявлено статистически значимых различий между группами (таблица 5). В исходных значениях ($SOFA_i$) группы сопоставимы по степени органной

дисфункции. Медиана в группе исследования на первые сутки – 9,50 балла ($Q_{25; 75}$ 8,00; 11,00 балла), в группе контроля – 9,00 балла ($Q_{25; 75}$ 8,00; 10,00 балла), $p=0,188$. Динамика на третьи сутки (SOFA3): среднее значение в группе исследования – $(8,12 \pm 3,82)$ балла, в группе контроля – $(7,36 \pm 3,81)$ балла. Несмотря на численное снижение баллов в контрольной группе, различия недостоверны ($p=0,330$). Динамика на пятые сутки (SOFA5): медиана в группе исследования – 6,00 балла ($Q_{25; 75}$ 4,00; 10,00 балла), в группе контроля – 7,00 балла ($Q_{25; 75}$ 2,00; 9,00 балла), $p=0,404$. На седьмые сутки (SOFA7) медиана в группе исследования – 5,50 балла ($Q_{25; 75}$ 3,00; 10,00 балла), в группе контроля – 4,50 балла ($Q_{25; 75}$ 2,00; 8,00 балла), $p=0,093$. В обеих группах наблюдается тенденция к снижению баллов SOFA к седьмым суткам, но межгрупповые различия остаются незначимыми. Применение АК как адьювантной терапии не продемонстрировало преимуществ в улучшении органной функции по шкале SOFA по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5 – Анализ баллов по шкале SOFA в динамике в зависимости от группы

Показатель	Группа	Количество баллов		n	p
		($M \pm SD$) или Me	95% ДИ [$Q_{25}; Q_{75}$]		
SOFA _i	Исследование	9,50	8,00; 11,00	50	0,188
	Контроль	9,00	8,00; 10,00	50	
SOFA ₃	Исследование	$8,12 \pm 3,82$	7,04; 9,20	50	0,330
	Контроль	$7,36 \pm 3,81$	6,24; 8,48	47	
SOFA ₅	Исследование	6,00	4,00; 10,00	47	0,404
	Контроль	7,00	2,00; 9,00	43	
SOFA ₇	Исследование	5,50	3,00; 10,00	42	0,093
	Контроль	4,50	2,00; 8,00	38	

Примечание: Me – медиана; [$Q_{25}; Q_{75}$] – межквартильный интервал; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; n – количество наблюдений; i – первые сутки; 3 – третьи сутки; 5 – пятые сутки; 7 – седьмые сутки.

Несмотря на то, что значимых различий в баллах шкалы SOFA между группами не выявлено, что указывает на сходную динамику органной

недостаточности в целом, при детализации органной дисфункции отмечаются различия между группами в динамике дыхательной и церебральной недостаточности (таблица 6). К седьмым суткам сохраняется значимое ухудшение дыхательной функции в группе исследования: медиана баллов дыхательной системы на седьмые сутки в группе исследования – 2,00 балла ($Q_{25};_{75}$ 1,00; 2,00 балла) – по сравнению с группой контроля: 1,00 балла ($Q_{25};_{75}$ 0,00; 2,00 балла), $p=0,007$. Это может свидетельствовать о менее благоприятной динамике респираторной дисфункции в группе исследования в поздние сроки наблюдения.

Таблица 6 – Динамика шкалы SOFA между группами

Показатель, баллы (Me [Q_{25} ; Q_{75}])	Группа		p
	Исследование	Контроль	
SOFAi	9,50 [8,00; 11,00]	9,00 [8,00; 10,00]	0,188
дыхати	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	0,298
СССi	4,00 [4,00; 4,00]	4,00 [4,00; 4,00]	0,552
почечні	1,00 [0,25; 2,00]	1,00 [0,25; 2,00]	0,235
печёні	1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,75]	0,270
церебри	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,134
тромбоці	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,656
SOFA3, баллы ($M \pm SD$)	8,12 \pm 3,82	7,36 \pm 3,81	0,330
дыхат3	2,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,095
ССС3	4,00 [0,00; 4,00]	4,00 [0,00; 4,00]	0,657
почечн3	1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,741
печён3	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 2,00]	0,710
церебр3	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,007 *
тромбоц3	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,50]	0,363
SOFA5	6,00 [4,00; 10,00]	7,00 [2,00; 9,00]	0,404
дыхат5	2,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,071
ССС5	2,00 [0,00; 4,00]	3,00 [0,00; 4,00]	0,550
почечн5	0,00 [0,00; 2,00]	0,00 [0,00; 2,00]	0,406

Продолжение таблицы 6

Показатель, баллы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	Группа		p
	Исследование	Контроль	
SOFA _i	9,50 [8,00; 11,00]	9,00 [8,00; 10,00]	0,188
печён ₅	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,925
церебр ₅	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]	<0,001 *
тромбоц ₅	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,662
SOFA ₇	5,50 [3,00; 10,00]	4,50 [2,00; 8,00]	0,093
дыхат ₇	2,00 [1,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,00]	0,007 *
ССС ₇	1,00 [0,00; 4,00]	0,00 [0,00; 4,00]	0,538
почечн ₇	0,00 [0,00; 1,75]	0,00 [0,00; 1,00]	0,324
печён ₇	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 0,75]	0,676
церебр ₇	1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,005 *
тромбоц ₇	0,00 [0,00; 0,75]	0,00 [0,00; 0,00]	0,670
Примечание: Me – медиана; [Q ₂₅ ; Q ₇₅] – межквартильный интервал; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; дыхат – дыхательная недостаточность; ССС – сердечно-сосудистая недостаточность; почечн – почечная недостаточность; печён – печёночная недостаточность; церебр – центральная нервная система; тромбоц – тромбоцитарный компонент; i – первые сутки; 3 – третьи сутки; 5 – пятые сутки; 7 – седьмые сутки; * – статистически значимые различия (p < 0,05).			

В группе исследования отмечена статистически значимо более длительно сохраняющаяся церебральная недостаточность. На третьи сутки в группе исследования медиана баллов церебральной функции составила 1,00 балла (Q₂₅; 75 1,00; 2,00 балла), в группе контроля – 1,00 балла (Q₂₅; 75 0,00; 1,00 балла), но различия статистически значимы (p=0,007). На пятые сутки медиана баллов в группе исследования – 1,00 балла (Q₂₅; 75 1,00; 2,00 балла), в контрольной группе – 1,00 балла (Q₂₅; 75 0,00; 1,00 балла), p=0,001. На седьмые сутки медиана баллов в группе исследования – 1,00 балла (Q₂₅; 75 0,00; 2,00 балла), в контрольной группе – 1,00 балла (Q₂₅; 75 0,00; 1,00 балла), p=0,005. Учитывая равенство медиан между группами и небольшой балл церебральной недостаточности, данные различия могут быть обусловлены недостаточным объемом выборки. Хотя также это может указывать на более благоприятную динамику церебральной дисфункции в группе

контроля либо на более продолжительную седацию на фоне проведения ИВЛ в группе исследования.

Динамика со стороны сердечно-сосудистого компонента шкалы SOFA была сопоставима между группами на всех этапах наблюдения: на первые сутки ($p=0,552$), третьи сутки ($p=0,657$), пятые сутки ($p=0,550$), седьмые сутки ($p=0,538$), – что свидетельствует об отсутствии различий в сердечно-сосудистой дисфункции. Почечная функция, печёночная функция и тромбоцитарный компонент не демонстрировали значимых различий между группами ($p>0,05$), что подчёркивает схожую динамику.

3.3. Клиническое течение септического шока и исходы на фоне адьювантной терапии с применением аскорбиновой кислоты

При статистическом анализе динамики лабораторных показателей выявлены значимые различия. При сравнении маркеров воспаления между группами на третьи сутки зафиксировано значимое повышение медианы С-реактивного белка в группе контроля – 207,00 мг/л ($Q_{25; 75}$ 132,00; 269,50 мг/л) по сравнению с группой исследования – 129,60 мг/л ($Q_{25; 75}$ 98,00; 209,32 мг/л), $p=0,044$. Это может свидетельствовать о более выраженном воспалительном ответе на инфекцию в группе контроля либо указывать на снижение воспалительного ответа в группе исследования, что может рассматриваться как аргумент для включения данной адьювантной терапии в протокол лечения пациентов с абдоминальным септическим шоком.

Динамика прокальцитонина (ПКТ) не имела значимых различий: $p=0,507$ (первые сутки), $p=0,525$ (третьи сутки), $p=0,247$ (пятые сутки), $p=0,527$ (седьмые сутки), – однако стоит отметить наличие относительно небольшого количества наблюдений. По динамике лейкоцитов (WBC) группы также были сопоставимы:

$p=0,309$ (первые сутки), $p=0,471$ (третьи сутки), $p=0,219$ (пятые сутки), $p=0,159$ (седьмые сутки). Эти данные наглядно представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели маркеров воспаления и их динамика между группами

Показатель, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	Число наблюдений, n		Группа		p
	Иssl.	Конт.	Исследование	Контроль	
СРБ _i , мг/л	49	45	209,20 [121,40; 288,40]	167,00 [79,00; 283,00]	0,147
СРБ ₃ , мг/л	38	39	129,60 [98,00; 209,32]	207,00 [132,00; 269,50]	0,044 *
СРБ ₅ , мг/л	32	35	104,25 [49,80; 199,25]	153,00 [86,50; 203,00]	0,190
СРБ ₇ , мг/л	34	26	102,00 [60,17; 163,75]	105,00 [84,00; 209,75]	0,205
ПКТ _i , нг/мл	25	19	13,70 [6,19; 19,70]	9,90 [6,54; 14,95]	0,507
ПКТ ₃ , нг/мл	7	18	11,00 [5,75; 12,15]	4,95 [1,40; 14,12]	0,525
ПКТ ₅ , нг/мл	7	13	7,80 [2,75; 13,35]	3,29 [1,82; 8,20]	0,247
ПКТ ₇ , нг/мл	12	5	3,90 [1,37; 5,69]	9,52 [2,40; 9,60]	0,527
WBC _i , 10 ⁹ /л	50	50	13,65 [9,53; 21,27]	15,35 [9,77; 26,10]	0,309
WBC ₃ , 10 ⁹ /л	49	43	13,00 [9,20; 18,00]	14,00 [10,45; 19,00]	0,471
WBC ₅ , 10 ⁹ /л	46	41	14,30 [8,22; 19,38]	12,60 [9,00; 16,00]	0,219
WBC ₇ , 10 ⁹ /л	42	32	14,45 [11,15; 17,77]	12,45 [9,80; 14,70]	0,159
Примечание: Me – медиана; [Q ₂₅ ; Q ₇₅] – межквартильный интервал; n – количество наблюдений; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин; WBC – количество лейкоцитов; i – первые сутки; 3 – третьи сутки; 5 – пятые сутки; 7 – седьмые сутки; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

На пятые сутки в группе исследования отмечены значимо более высокие показатели глюкозы в сыворотке крови (таблица 8). Медиана в группе исследования – 8,10 ммоль/л (Q₂₅; 75 6,45; 12,50 ммоль/л), в группе контроля – 6,00 ммоль/л (Q₂₅; 75 5,50; 8,60 ммоль/л), $p=0,002$. В литературе описывается «ложная» гипергликемия на фоне введения больших доз аскорбиновой кислоты [87]. Также стоит указать на большее количество пациентов с сахарным диабетом в группе исследования – $n=17$ (34,0%) в сравнении с группой контроля – $n=10$ (20,0%), но без статистической значимости ($p=0,115$). Но всё же в группе исследования количество пациентов с сахарным диабетом на 14% больше, чем в группе

контроля, что также могло повлиять на результат. Ещё одним фактором в нашем исследовании, способствующим гипергликемии, является применение метилпреднизолона. Однако при разделении всей популяции пациентов на группы тех, кому был назначен метилпреднизолон, и тех, кто его не получал, статистически значимых различий в динамике уровня глюкозы между группами не отмечается: $p=0,735$ (первые сутки), $p=0,139$ (третьи сутки), $p=0,762$ (пятые сутки), $p=0,873$ (седьмые сутки). При подобном формировании подгрупп в группе исследования также не отмечено значимого влияния метилпреднизолона на уровень глюкозы в сыворотке крови (таблица 3). Аналогичные данные получены при формировании подгрупп среди пациентов в контрольной группе: $p=0,938$ (первые сутки), $p=0,991$ (третьи сутки), $p=0,511$ (пятые сутки), $p=0,771$ (седьмые сутки).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика динамики глюкозы в сыворотке крови между группами

Показатель, ммоль/л (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	Число наблюдений, n		Группа		p
	Иssl.	Конт.	Исследование	Контроль	
глюкоза ₁	50	50	8,25 [6,00; 10,68]	7,80 [5,92; 9,47]	0,260
глюкоза ₃	50	45	7,50 [5,90; 10,10]	7,20 [6,20; 10,00]	0,760
глюкоза ₅	47	41	8,10 [6,45; 12,50]	6,00 [5,50; 8,60]	0,002 *
глюкоза ₇	43	33	7,90 [6,30; 10,25]	7,10 [5,00; 9,10]	0,075

Примечание: Me – медиана; [Q₂₅; Q₇₅] – межквартильный интервал; n – количество наблюдений; 1 – первые сутки; 3 – третьи сутки; 5 – пятые сутки; 7 – седьмые сутки; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В процессе исследования собирались данные об экстраабдоминальных осложнениях, которыми являлись тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА, пневмония, острые язвы желудочно-кишечного тракта, осложнённые кровотечением, и острый инфаркт миокарда (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика экстраабдоминальных осложнений между группами

Показатель, n (%)	Осложнения	Группа		P
		Исследование n=50	Контроль n=50	
Экстраабдоминальные осложнения	Нет	30 (60,0)	32 (64,0)	0,580
	Тромбоз вен	4 (8,0)	2 (4,0)	
	Тромбоз вен и пневмония	1 (2,0)	1 (2,0)	
	ТЭЛА	1 (2,0)	3 (6,0)	
	ТЭЛА и пневмония	5 (10,0)	2 (4,0)	
	Пневмония	9 (18,0)	7 (14,0)	
	Пневмония и ОИМ	0 (0,0)	1 (2,0)	
	Острые язвы	0 (0,0)	2 (4,0)	
Примечание: n – количество наблюдений; тромбоз вен – тромбоз глубоких вен нижних конечностей; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии; ОИМ – острый инфаркт миокарда; острые язвы – острые язвы желудочно-кишечного тракта, осложнённые кровотечением.				

В группе исследования экстраабдоминальных осложнений не было у 60,0% пациентов (n=30). Тромбоз глубоких вен нижних конечностей встречался у 10,0% (n=5), ТЭЛА – у 12,0% пациентов (n=6), пневмония – в 30,0% (n=15). Также у 2,0% (n=1) пациентов в группе исследования отмечалось сочетание тромбоза глубоких вен нижних конечностей и пневмонии, у 10,0% (n=5) – сочетание ТЭЛА и пневмонии.

В контрольной группе экстраабдоминальных осложнений не было у 64,0% пациентов (n=32). Тромбоз глубоких вен нижних конечностей встречался у 6,0% (n=3), ТЭЛА – у 10,0% пациентов (n=5), пневмония – в 20,0% случаев (n=10), у 4,0% (n=2) – острые язвы желудочно-кишечного тракта, осложнённые кровотечением, у 2,0% пациентов (n=1) – острый инфаркт миокарда. Также у 2,0% (n=1) пациентов в контрольной группе отмечалось сочетание тромбоза глубоких вен нижних конечностей и пневмонии, у 4,0% (n=2) – сочетание ТЭЛА и пневмонии, у 2,0% (n=1) – сочетание пневмонии и острого инфаркта миокарда.

Проведённый анализ частоты экстраабдоминальных осложнений в группах исследования и контроля выявил отсутствие статистически значимых различий ($p=0,580$).

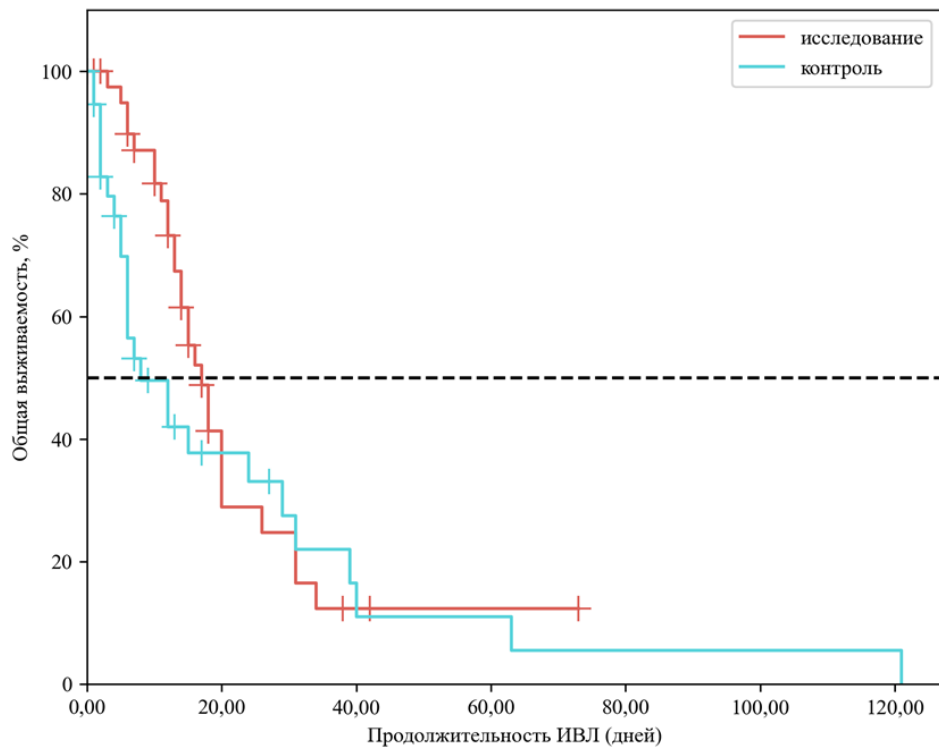
При анализе респираторной поддержки между группами было установлено, что ИВЛ в группе исследования проводилась у 43 пациентов (86,0%), в группе контроля – у 37 (74,0%), $p=0,134$. Среди тех пациентов, которым проводилась ИВЛ, трахеостомия выполнялась в группе исследования у 34 пациентов (79,0%), в группе контроля – у 18 пациентов (46,6%), $p=0,004$.

Однако при сравнении групп по продолжительности искусственной вентиляции лёгких отмечаются статистически значимые различия. В группе исследования медиана продолжительности ИВЛ составила 13,00 дня ($Q_{25; 75}$ 6,00; 18,00 дня), в группе контроля – 6,00 дня ($Q_{25; 75}$ 2,00; 13,00 дня), $p=0,016$. Группа исследования характеризуется достоверно большей продолжительностью ИВЛ и большей частотой трахеостомий по сравнению с контрольной группой.

В группе исследования пневмония развилась у 15 пациентов, в группе контроля – у 10 пациентов, что в процентном соотношении составляет 30,0 и 20,0% соответственно. Также стоит отметить, что у пациентов в группе исследования лапаротомии проводились статистически значимо чаще ($p=0,018$). При сравнении групп по количеству лапаротомий в зависимости от потребности в ИВЛ с использованием метода U-критерий Манна – Уитни были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$).

С учётом полученных данных о продолжительности ИВЛ проведён анализ выживаемости и функции риска с оценкой того, как длительность проведения ИВЛ влияет на общую выживаемость пациентов между группами. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. В результате было установлено, что в группе исследования пациенты находились на ИВЛ в два раза дольше до наступления смерти. Так, в группе исследования медиана времени проведения ИВЛ составила 17 дней. Медиана продолжительности ИВЛ до летального исхода в группе исследования составила 17,0 дня (95% ДИ 13,0–20,0), в то время как в контрольной группе данный

показатель составил 8,0 дня (95 % ДИ 6,0–29,0). Более того, время, к которому умерли 25 % пациентов (75-й процентиль) в группе исследования, составило 12 дней на ИВЛ, в то время как данный показатель в группе контроля – 5 дней на ИВЛ. Это может свидетельствовать, что применение высокой дозы АК снижает раннюю летальность среди пациентов, находящихся на ИВЛ. При оценке долгосрочного периода (25-й процентиль) среди пациентов, находящихся на ИВЛ, в контрольной группе наблюдался несколько больший срок дожития – 31 день по сравнению с группой исследования – 26 дней. Однако к этому моменту в группе контроля выжило меньше пациентов, что видно из таблицы под кривой общей выживаемости (рисунок 1).



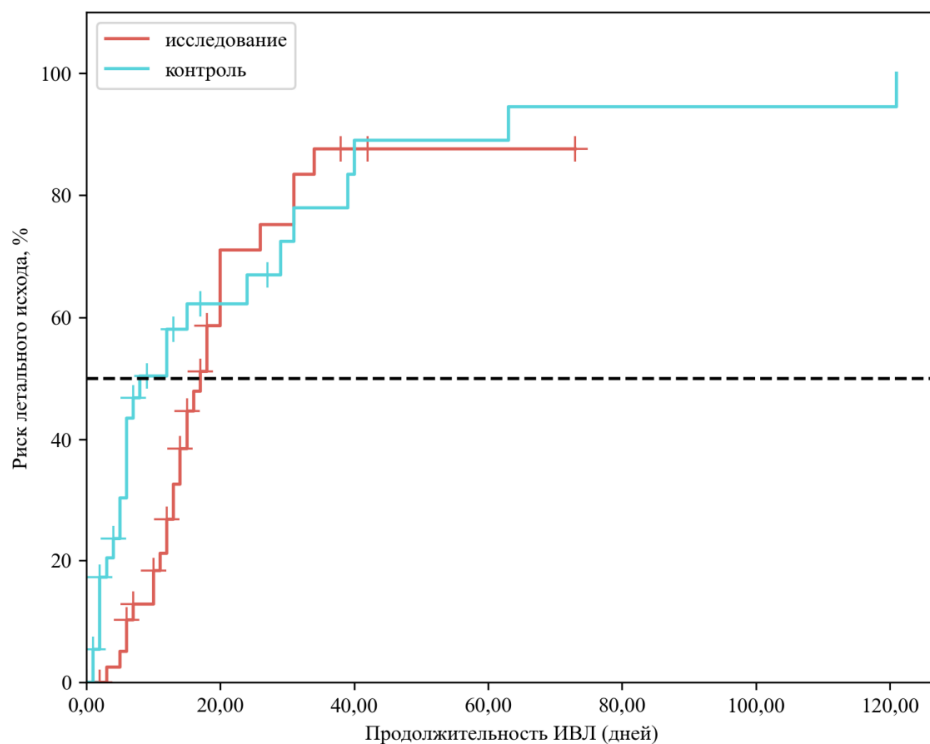
исследование							
Наблюдений	43	7	2	1	0	0	0
Цензурировано	4	17	18	19	20	20	20
Событий	0	23	27	27	27	27	27
контроль							
Наблюдений	37	8	2	2	1	1	1
Цензурировано	4	14	15	15	15	15	15
Событий	0	19	24	24	25	25	25

Рисунок 1 – Кривая общей выживаемости между группами

Как видно из кривой на рисунке 1, на 20-й день ИВЛ выживаемость в группе исследования составила 28,9 % (95 % ДИ 13,8–46,0%), в контрольной

группе – 37,8% (95% ДИ 20,6–54,9%). На первый взгляд, к 20-му дню на ИВЛ в группе контроля выжило больше пациентов, однако, согласно медиане, в контрольной группе многие умерли до 8-го дня, а те, кто выжил, достигали 20-го дня с большей вероятностью. В то время как в группе исследования к 20-му дню смертность распределялась равномернее. После 40-го дня ИВЛ кривая выживаемости выходит на плато.

Анализ кривой риска (рисунок 2) летального исхода между группами в зависимости от длительности ИВЛ продемонстрировал, что к 20-му дню ИВЛ риск смерти в группе исследования составил 71,1%, в контрольной группе – 62,2%; максимальный риск летального исхода в группе исследования – 87,6%, в контрольной группе – 94,5%. Разница в конечной выживаемости составляет около 7% в пользу группы исследования.



исследование							
Наблюдений	43	7	2	1	0	0	0
Цензурировано	4	17	18	19	20	20	20
Событий	0	23	27	27	27	27	27
контроль							
Наблюдений	37	8	2	2	1	1	1
Цензурировано	4	14	15	15	15	15	15
Событий	0	19	24	24	25	25	25

Рисунок 2 – Кривая риска летального исхода между группами в зависимости от длительности ИВЛ

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение АК ассоциировано со смещением временного распределения смертности. Так, в группе исследования наблюдалось увеличение продолжительности жизни пациентов, нуждающихся в ИВЛ, преимущественно за счёт снижения ранней летальности. Однако это не привело к увеличению общей выживаемости, а кривые дожития демонстрируют тенденцию к выравниванию и выходу на плато после 40-го дня.

Резюмируя результаты проведённого анализа, необходимо отметить, что, несмотря на выявленные различия в динамике наступления летальных исходов между группами, применение высокой дозы АК не продемонстрировало статистически значимого влияния на ключевые исходы заболевания, такие как общая длительность госпитализации, динамика тяжести состояния и органной дисфункции и летальность.

Кроме того, был проведён анализ катехоламиновой поддержки между группами. Нами не было выявлено различий как в продолжительности катехоламиновой поддержки, так и в максимальной дозе. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение групп по применению катехоламиновой поддержки

Показатель	Группа		p
	Исследование	Контроль	
Длительность катехоламиновой поддержки, часы (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	129,00 [50,00; 247,25]	108,50 [46,50; 177,75]	0,528
Максимальная доза норадреналина, мкг/кг/мин (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅])	0,35 [0,25; 0,58]	0,39 [0,29; 0,59]	0,651
Максимальная доза адреналина, мкг/кг/мин (M ± SD)	0,04 ± 0,02	0,12 ± 0,11	0,169
Примечание: Me – медиана; [Q ₂₅ ; Q ₇₅] – межквартильный интервал; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение.			

Медиана длительности катехоламиновой поддержки в группе исследования составила 129,00 часа (Q_{25; 75} 50,00; 247,25 часа), в группе контроля – 108,50 часа (Q_{25; 75} 46,50; 177,75), p=0,528. Различия статистически незначимы.

Медиана максимальной дозы норадреналина – 0,35 мкг/кг/мин ($Q_{25;75}$ 0,25; 0,58 мкг/кг/мин), в группе контроля – 0,39 мкг/кг/мин ($Q_{25;75}$ 0,29; 0,59 мкг/кг/мин), $p=0,651$. Различия в дозировках норадреналина также не достигли статистической значимости.

Среднее значение максимальной дозы адреналина в группе исследования – $(0,04 \pm 0,02)$ мкг/кг/мин, в группе контроля – $(0,12 \pm 0,11)$ мкг/кг/мин, $p=0,169$. Несмотря на численное различие в дозах адреналина, статистическая значимость отсутствует, что может быть связано с высокой вариабельностью данных в контрольной группе (большой разброс стандартного отклонения).

Комбинация норадреналина и адреналина применялась в группе исследования у 4 пациентов (8,0%), в группе контроля – у 6 пациентов (12,0%), $p=0,741$. Однако стоит отметить очень малый размер выборки.

Также не выявлено статистически значимых различий в частоте применения гормонов. В группе исследования глюкокортикоиды назначали 29 пациентам (58,0%), в группе контроля – 25 пациентам (50,0%), $p=0,422$.

При сравнении двух групп по длительности пребывания в ОРИТ с использованием метода U-критерий Манна – Уитни были установлены статистически значимые различия ($p=0,048$) (таблица 11). В группе исследования медиана длительности пребывания в ОРИТ составила 15,00 дня ($Q_{25;75}$ 9,25; 20,00 дня), в контрольной группе медиана значительно ниже – 8,00 дня ($Q_{25;75}$ 5,00; 20,50 дня).

Таблица 11 – Анализ длительности нахождения в ОРИТ в зависимости от группы

Показатель	Категории	Длительность госпитализации в ОРИТ, дни			p
		Me	$Q_{25}; Q_{75}$	n	
Группа	Исследование	15,00	9,25; 20,00	50	0,048 *
	Контроль	8,00	5,00; 20,50	50	

Примечание: Me – медиана; [$Q_{25}; Q_{75}$] – межквартильный интервал; n – количество наблюдений; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

По разнице медиан можно судить, что пациенты группы исследования в среднем проводили в ОРИТ почти в 2 раза больше времени, чем пациенты контрольной группы, что объясняется результатами анализа кривой Каплана – Мейера.

Проведённый статистический анализ с использованием U-критерия Манна – Уитни показал отсутствие статистически значимых различий в длительности госпитализации между группой исследования и контрольной группой ($p=0,961$). Данные наглядно представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Анализ длительности нахождения в стационаре в зависимости от группы

Показатель	Категории	Длительность госпитализации, дни			p
		Me	Q ₂₅ ; Q ₇₅	n	
Группа	Исследование	19,00	15,25; 26,75	50	0,961
	Контроль	19,50	12,00; 30,75	50	
Примечание: Me – медиана; [Q ₂₅ ; Q ₇₅] – межквартильный интервал; n – количество наблюдений.					

Анализ стационарной летальности, проведённый при помощи метода хи-квадрат Пирсона, не выявил статистически значимых различий между группой исследования и контрольной группой ($p=0,841$) (таблица 13).

Таблица 13 – Стационарная летальность между группами

Показатель	Категории, n (%)	Группа		p
		Исследование	Контроль	
Исход	Выжил	23 (46,0)	22 (44,0)	0,841
	Умер	27 (54,0)	28 (56,0)	
Примечание: n – количество наблюдений.				

Кроме того, анализ 7-дневной и 28-дневной летальности при помощи метода хи-квадрат Пирсона не показал достоверности различий между группами (таблицы 14, 15).

Таблица 14 – 7-дневная летальность между группами

Показатель	Категории, n (%)	Группа		p
		Исследование	Контроль	
Исход	Выжил	48 (96,0)	42 (84,0)	0,096
	Умер	2 (4,0)	8 (16,0)	
Примечание: n – количество наблюдений.				

Таблица 15 – 28-дневная летальность между группами

Показатель	Категории, n (%)	Группа		p
		Исследование	Контроль	
Исход	Выжил	29 (58,0)	33 (66,0)	0,537
	Умер	21 (42,0)	17 (34,0)	
Примечание: n – количество наблюдений.				

Представленные результаты проведённого нами исследования не подтверждают наличия тяжёлого дефицита АК у пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой СШ: дефицит АК встречается в трети случаев. Также показано отсутствие статистически значимого влияния на динамику показателей шкал тяжести состояния и органной дисфункции (APACHE II, SOFA). Терапия высокой дозой АК не сократила длительность вазопрессорной поддержки и не снизила летальность. Вместе с тем в группе применения АК имеется негативная тенденция более длительной продолжительности ИВЛ и более длительного пребывания в ОРИТ. Однако после проведения анализа выживаемости в группе исследования наблюдалось увеличение продолжительности жизни пациентов на ИВЛ, преимущественно за счёт снижения ранней летальности. Однако это не привело к увеличению общей выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже было представлено выше, абдоминальный септический шок, возникающий как осложнение инфекционно-воспалительных процессов в брюшной полости, остаётся одной из наиболее сложных клинических задач в хирургии и реаниматологии. В настоящее время существуют ключевые рекомендации по терапии больных с септическим шоком: контроль очага инфекции, инфузионная терапия, антибактериальная терапия и применение вазопрессоров. В последнее время особое внимание уделяется применению аскорбиновой кислоты в комплексном лечении септического шока, однако результаты исследований остаются противоречивыми.

Целью нашего исследования было изучение влияния включения в стандартную терапию пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, аскорбиновой кислоты в дозе 6 грамм в сутки в течение пяти суток с оценкой её влияния на исход и ключевые клинические характеристики, а также анализ дефицита и влияния исходной концентрации АК на эффективность данной адьювантной терапии при септическом процессе.

Проведённый анализ эффективности включения высокой дозы АК в комплекс адьювантной терапии пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, показал отсутствие достоверного влияния больших доз АК на первичные исходы (летальность в стационаре в группе исследования составила 54 % и 56 % – в контрольной группе, $p=0,841$), а также отсутствие влияния на ключевые вторичные исходы (динамика баллов по шкалам SOFA и APACHE II была сопоставима между группами на всех этапах наблюдения, $p>0,05$). Также не наблюдалось снижения продолжительности ($p=0,528$) и/или дозы ($p=0,651$) вазопрессорной поддержки между группами, что свидетельствует об отсутствии прямого влияния терапии АК на данные показатели. Это согласуется с результатами недавно проведённых исследований [49, 54, 59, 92, 111, 118, 121].

Однако в группе исследования отмечена менее благоприятная динамика дыхательной функции ($p=0,007$ на седьмые сутки наблюдения) и более длительное сохранение церебральной недостаточности ($p=0,007-0,001$), что может быть связано с неучтёнными факторами. Считаем, что в нашем исследовании более высокий балл дыхательной функции в шкале SOFA на седьмые сутки наблюдения обусловлен большей продолжительностью ИВЛ ($p=0,016$), которая связана со снижением ранней летальности в группе исследования. Медиана продолжительности ИВЛ до наступления летального исхода в группе исследования была в 2 раза выше, чем в контрольной группе [17,0 дня (95% ДИ 13,0–20,0) против 8,0 дня (95% ДИ 6,0–29,0)]. Однако, несмотря на уменьшение ранней летальности, достоверных различий в 7-дневной ($p=0,096$), 28-дневной ($p=0,537$) и стационарной ($p=0,961$) летальности не выявлено. Различия баллов церебральной функции по шкале SOFA, вероятно, обусловлены большей потребностью в седации пациентов в группе исследования по причине более длительного проведения ИВЛ. Однако мы не оценивали характер и продолжительность седации в группах исследования. Статистически значимые различия между группами в продолжительности пребывания в ОРИТ ($p=0,048$) также связаны с увеличением длительности ИВЛ в группе исследования.

Значимо более высокие значения СРБ на третьи сутки в группе контроля по сравнению с группой исследования ($p=0,044$) могут свидетельствовать о снижении воспалительного ответа в группе исследования на фоне применения АК, что может рассматриваться как аргумент для включения данной адъювантной терапии в протокол лечения пациентов с абдоминальным септическим шоком. Однако, несмотря на выявленные статистически значимые различия, стоит с осторожностью интерпретировать данные результаты из-за ограниченного размера выборки. Кроме того, отсутствие статистически значимого влияния терапии АК на первичные и основные вторичные исходы и другие параметры указывает на то, что выявленная связь может быть случайной или опосредована другими переменными, не учтёнными в анализе. Для подтверждения гипотезы

необходимы дальнейшие исследования с увеличенной выборкой и многофакторным моделированием.

Более высокий уровень глюкозы в сыворотке крови на пятые сутки в группе исследования ($p=0,002$) подтверждается литературными данными о риске «ложной» гипергликемии [87] и, как следствие, повышает риск гипогликемии.

По результатам проведённого исследования, согласно полученным данным, включение аскорбиновой кислоты в дозе 6 грамм в сутки в комплекс адьювантной терапии пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, не показало достоверного влияния на динамику органной дисфункции и тяжести состояния по шкалам SOFA и APACHE II, длительность вазопрессорной поддержки, продолжительность госпитализации в стационаре и летальность.

В заключение стоит отметить появление современного, более сложного, взгляда на окислительный стресс при сепсисе. Обычно окислительный стресс рассматривают преимущественно как патологический процесс, приводящий к повреждению тканей. Сегодня окислительный стресс признаётся важным элементом патофизиологических процессов, выполняющим двойственную функцию: он является и механизмом повреждения, и важнейшим адаптивным элементом врождённого иммунитета и внутриклеточной сигнализации [80]. Предполагается, что именно это противоречие лежит в основе неэффективности неселективной антиоксидантной терапии. Новые исследования, включая анализ единичных клеток, подчёркивают, что активность окислительного стресса и его физиологическая роль кардинально меняются в зависимости от фазы сепсиса [138]. В приведённых выше исследованиях авторы полагают, что будущее – в персонализированном подходе, основанном на глубоком мониторинге баланса между окислительными и восстановительными реакциями пациента и использовании таргетных средств, способных дифференцированно модулировать окислительно-восстановительный баланс в зависимости от фазы заболевания и типа поражённых клеток.

ВЫВОДЫ

1. Исходная низкая, нормальная или высокая концентрация аскорбиновой кислоты в сыворотке крови не оказывает статистически значимого влияния на эффективность назначения высоких доз аскорбиновой кислоты у пациентов с септическим шоком с интраабдоминальной локализацией очага инфекции. Распространённость дефицита аскорбиновой кислоты в популяции пациентов с абдоминальным септическим шоком составляет 32,0%.

2. Применение аскорбиновой кислоты не продемонстрировало клинически значимых преимуществ в снижении летальности или уменьшении органной дисфункции у пациентов с септическим шоком с интраабдоминальной локализацией очага инфекции. Выявленные различия в дыхательной и церебральной недостаточности, продолжительности искусственной вентиляции лёгких и лабораторных параметрах требуют дальнейшего изучения на более крупных когортах с контролем сопутствующих факторов.

3. Полученные данные не подтверждают преимуществ адьювантного применения аскорбиновой кислоты в общей популяции пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с интраабдоминальной инфекцией, осложнённой септическим шоком, не рекомендуется в рутинной практике применение высоких доз аскорбиновой кислоты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АК – аскорбиновая кислота

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

ВВГДФ – вено-венозная гемодиализация

ГКС – глюкокортикостероид

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

МС – метиленовый синий

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитонин

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

САД – среднее артериальное давление

СРБ – С-реактивный белок

ССС – системное сосудистое сопротивление

СШ – септический шок

ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

ШКГ – шкала ком Глазго

pH_v – pH центральной венозной крови

SpO₂ – насыщение крови кислородом

svO₂ – сатурация центральной венозной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома : клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов-реаниматологов». – Москва, 2020. – 98 с.

2. Дивертикулярная болезнь : клинические рекомендации / Российская гастроэнтерологическая ассоциация ; Ассоциация колопроктологов России. – Москва, 2021. – 48 с.

3. Киров, М. Ю. Септический шок у взрослых : клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / М. Ю. Киров, В. В. Кузьков, Д. Н. Проценко [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2023. – № 4. – С. 7–42. – doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-7-42

4. Кулабухов, В. В. Распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты российского национального многоцентрового исследования РИОРИТа-II / В. В. Кулабухов, М. В. Амбарцумян, А. В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 124–133. – doi: 10.36488/смас.2025.2.124-133

5. Литовченко, А. Н. Научное обоснование применения аскорбиновой кислоты у больных с термической травмой / А. Н. Литовченко, Г. А. Олейник, Е. Ю. Литовченко // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 4 (99). – С. 145–152.

6. Острый холецистит : клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов». – Москва, 2021. – 58 с.

7. Паршенков, М. А. Роль цитокинов и апоптоза после введения аскорбиновой кислоты в модели острой лучевой нефропатии / М. А. Паршенков, С. Н. Корякин, Ж. Э. Урусханова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной

и клинической медицины. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 26–38. – doi: 10.29039/2224-6444-2024-14-2-26-38

8. Плоткин, Л. Л. Органная дисфункция у пациентов с абдоминальным сепсисом / Л. Л. Плоткин. – Челябинск : Книга, 2007. – 351 с.

9. Прободная язва : клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов». – Москва, 2021. – 54 с.

10. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / С. В. Яковлев, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко [и др.] ; Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов» ; Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) ; Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ) [и др.]. – Москва : Перо, 2018. – 156 с. – ISBN 978-5-00122-157-9. – doi: 10.17513/np.318

11. Руднов, В. А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В. А. Руднов, Д. В. Бельский, А. В. Дехнич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 294–303.

12. Савельев, В. С. Критерии выбора эффективной тактики хирургического лечения распространенного перитонита / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов [и др.] // Анналы хирургии. – 2013. – № 2. – С. 48–54.

13. Сепсис (у взрослых) : клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российское общество хирургов» ; Корпоративная некоммерческая организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов» ; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [и др.]. – Москва, 2024. – 158 с.

14. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение : практическое руководство / под ред. Б. Р. Гельфанда ; Российская ассоциация

специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ). – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва : Мед. информ. агентство (МИА), 2017. – 408 с. – ISBN 978-5-8948-1988-4.

15. Abe, T. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan / T. Abe, H. Ogura, S. Kushimoto [et al.] // *Journal of intensive care*. – 2019. – Vol. 7. – P. 28. – doi: 10.1186/s40560-019-0383-3

16. Aldhaefi, M. Alternatives to hydrocortisone for hemodynamic support in septic shock management due to medication shortage / M. Aldhaefi, A. Alshaya, S. Belrhiti [et al.] // *Critical care explorations*. – 2023. – Vol. 5, № 7. – P. e0940. – doi: 10.1097/CCE.0000000000000940

17. Amrein, K. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D / K. Amrein, H. M. Oudemans-van Straaten, M. M. Berger // *Intensive care medicine*. – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1940–1944. – doi: 10.1007/s00134-018-5107-y

18. Anand, T. Vitamin C in burns, sepsis, and trauma / T. Anand, R. Skinner // *The journal of trauma and acute care surgery*. – 2018. – Vol. 85, № 4. – P. 782–787. – doi: 10.1097/TA.0000000000002042

19. Annane, D. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults / D. Annane, J. Briegel, D. Granton [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2025. – Vol. 6, № 6. – P. CD002243. – doi: 10.1002/14651858.CD002243.pub5

20. Annane, D. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock / D. Annane, V. Sébille, C. Charpentier [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, № 7. – P. 862–871. – doi: 10.1001/jama.288.7.862. Erratum in: *JAMA*. – 2008. – Vol. 300, № 14. – P. 1652.

21. Azuhata, T. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation and associated septic shock / T. Azuhata, K. Kinoshita, D. Kawano [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. R87. – doi: 10.1186/cc13854

22. Ballarin, R. S. Methylene blue in sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis / R. S. Ballarin, T. Lazzarin, L. Zornoff [et al.] // *Frontiers of medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1366062. – doi: 10.3389/fmed.2024.1366062

23. Bar-Or, D. Oxidative stress in severe acute illness / D. Bar-Or, R. Bar-Or, L. T. Rael [et al.] // *Redox biology*. – 2015. – Vol. 4. – P. 340–345. – doi: 10.1016/j.redox.2015.01.006

24. Belousoviene, E. Effect of high-dose intravenous ascorbic acid on microcirculation and endothelial glycocalyx during sepsis and septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / E. Belousoviene, Z. Pranskuniene, E. Vaitkaitiene [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 309. – doi: 10.1186/s12871-023-02265-z

25. Bhavani, S. V. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs / S. V. Bhavani, M. Semler, E. T. Qian [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2022. – Vol. 48, № 11. – P. 1582–1592. – doi: 10.1007/s00134-022-06890-z

26. Boerma, E. C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis / E. C. Boerma, P. H. van der Voort, P. E. Spronk [et al.] // *Critical care medicine*. – 2007. – Vol. 35, № 4. – P. 1055–1060. – doi: 10.1097/01.CCM.0000259527.89927.F9

27. Borrelli, E. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk / E. Borrelli, P. Roux-Lombard, G. E. Grau [et al.] // *Critical care medicine*. – 1996. – Vol. 24, № 3. – P. 392–397. – doi: 10.1097/00003246-199603000-00006

28. Bozonet, S. M. The role of physiological vitamin C concentrations on key functions of neutrophils isolated from healthy individuals / S. M. Bozonet, A. C. Carr // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 6. – P. 1363. – doi: 10.3390/nu11061363

29. Brand, D. A. Intensity of vasopressor therapy for septic shock and the risk of in-hospital death / D. A. Brand, P. A. Patrick, J. T. Berger [et al.] // *Journal of pain and symptom management*. – 2017. – Vol. 53, № 5. – P. 938–943. – doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.333

30. Busse, L. W. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options / L. W. Busse, N. Barker, C. Petersen // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 36. – doi: 10.1186/s13054-020-2743-8

31. Carr, A. C. Ascorbate-dependent vasopressor synthesis: a rationale for vitamin C administration in severe sepsis and septic shock? / A. C. Carr, G. M. Shaw, A. A. Fowler [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2015. – Vol. 19. – P. 418. – doi: 10.1186/s13054-015-1131-2

32. Carr, A. C. Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives / A. C. Carr, J. Lykkesfeldt // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2021. – Vol. 61, № 5. – P. 742–755. – doi: 10.1080/10408398.2020.1744513

33. Carr, A. C. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes / A. C. Carr, P. C. Rosengrave, S. Bayer [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 300. – doi: 10.1186/s13054-017-1891-y

34. Carr, A. C. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses / A. C. Carr // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 265. – doi: 10.1186/s13054-019-2538-y

35. Carr, A. C. Vitamin C and Immune Function / A. C. Carr, S. Maggini // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 11. – P. 1211. – doi: 10.3390/nu9111211

36. Cecconi, M. Sepsis and septic shock / M. Cecconi, L. Evans, M. Levy [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10141. – P. 75–87. – doi: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2

37. Chang, P. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial / P. Chang, Y. Liao, J. Guan [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 174–182. – doi: 10.1016/j.chest.2020.02.065

38. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei,

K. L. Ales [et al.] // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373–383. – doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8

39. Clements, T. W. Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies / T. W. Clements, M. Tolonen, C. G. Ball [et al.] // *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. – 2021. – Vol. 110, № 2. – P. 139–149. – doi: 10.1177/1457496920984078

40. Corpe, C. P. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice / C. P. Corpe, H. Tu, P. Eck [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2010. – Vol. 120, № 4. – P. 1069–1083. – doi: 10.1172/JCI39191

41. De Grooth, H. J. S. Early plasma vitamin C concentration, organ dysfunction and ICU mortality / H. J. S. De Grooth, A. M. E. Spoelstra-de Man, H. M. Oudemans-van Straaten // *Intensive care medicine*. – 2014. – Vol. 40, suppl. 1. – P. S199.

42. de Grooth, H. J. Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: A Randomized Trial of Four IV Regimens / H. J. de Grooth, W. P. Manubulu-Choo, A. S. Zandvliet [et al.] // *Chest*. – 2018. – Vol. 153, № 6. – P. 1368–1377. – doi: 10.1016/j.chest.2018.02.025

43. Deng, J. 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 / J. Deng, Q. K. Zuo, K. Venugopal [et al.] // *International archives of allergy and immunology*. – 2024. – Vol. 185, № 10. – P. 997–1018. – doi: 10.1159/000538959

44. Edul, V. S. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis / V. S. Edul, C. Ince, N. Navarro [et al.] // *Annals of intensive care*. – 2014. – Vol. 4. – P. 39. – doi: 10.1186/s13613-014-0039-3

45. Evans, L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive*

care medicine. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. – doi: 10.1007/s00134-021-06506-y

46. Evans-Olders, R. Metabolic origin of hypovitaminosis C in acutely hospitalized patients / R. Evans-Olders, S. Eintracht, L. J. Hoffer // Nutrition. – 2010. – Vol. 26, № 11–12. – P. 1070–1074. – doi: 10.1016/j.nut.2009.08.015

47. Fain, O. Hypovitaminosis C in hospitalized patients / O. Fain, J. Pariés, B. Jacquart [et al.] // European journal of internal medicine. – 2003. – Vol. 14, № 7. – P. 419–425. – doi: 10.1016/j.ejim.2003.08.006

48. Fisher, B. J. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid / B. J. Fisher, D. Kraskauskas, E. J. Martin [et al.] // American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology. – 2012. – Vol. 303, № 1. – P. L20–32. – doi: 10.1152/ajplung.00300.2011

49. Fowler 3rd, A. A. 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 / A. A. Fowler 3rd, J. D. Truwit, R. D. Hite [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 322, № 13. – P. 1261–1270. – doi: 10.1001/jama.2019.11825

50. Fowler 3rd, A. A. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis / A. A. Fowler 3rd, A. A. Syed, S. Knowlson [et al.] // Journal of translational medicine. – 2014. – Vol. 12. – P. 32. – doi: 10.1186/1479-5876-12-32

51. Frikke-Schmidt, H. L-dehydroascorbic acid can substitute l-ascorbic acid as dietary vitamin C source in guinea pigs / H. Frikke-Schmidt, P. Tveden-Nyborg, J. Lykkesfeldt // Redox biology. – 2016. – Vol. 7. – P. 8–13. – doi: 10.1016/j.redox.2015.11.003

52. Fujii, T. Additional Trials of Vitamin C in Septic Shock: A Bag of Mixed Fruit / T. Fujii, A. A. Udy // Chest. – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 13–14. – doi: 10.1016/j.chest.2020.03.030

53. Fujii, T. 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 / T. Fujii, G. Salanti, A. Belletti [et al.] //

Intensive care medicine. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 16–24. – doi: 10.1007/s00134-021-06558-0

54. Fujii, T. 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 / T. Fujii, N. Luethi, P. J. Young [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 5. – P. 423–431. – doi: 10.1001/jama.2019.22176

55. Fuller, R. N. Vitamin C deficiency and susceptibility to endotoxin shock in guinea pigs / R. N. Fuller, E. C. Henson, E. L. Shannon [et al.] // Archives of pathology. – 1971. – Vol. 92, № 4. – P. 239–243.

56. Guilamet, M. C. V. Cluster analysis to define distinct clinical phenotypes among septic patients with bloodstream infections / M. C. V. Guilamet, M. Bernauer, S. T. Micek [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98, № 16. – P. e15276. – doi: 10.1097/MD.00000000000015276

57. Hemilä, H. Abrupt termination of vitamin C from ICU patients may increase mortality: secondary analysis of the LOVIT trial / H. Hemilä, E. Chalker // European journal of clinical nutrition. – 2023. – Vol. 77, № 4. – P. 490–494. – doi: 10.1038/s41430-022-01254-8

58. Huang, J. Prophylactic Administration with Methylene Blue Improves Hemodynamic Stabilization During Obstructive Jaundice-Related Diseases' Operation: a Blinded Randomized Controlled Trial / J. Huang, X. Gao, M. Wang [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. – 2023. – Vol. 27, № 9. – P. 1837–1845. – doi: 10.1007/s11605-022-05499-3

59. Hwang, S. Y. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study / S. Y. Hwang, S. M. Ryoo, J. E. Park [et al.] // Intensive care medicine. – 2020. – Vol. 46, № 11. – P. 2015–2025. – doi: 10.1007/s00134-020-06191-3

60. Ibarra-Estrada, M. Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial / M. Ibarra-Estrada, E. Kattan, P. Aguilera-González

[et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 110. – doi: 10.1186/s13054-023-04397-7

61. Iglesias, J. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial / J. Iglesias, A. V. Vassallo, V. V. Patel [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 164–173. – doi: 10.1016/j.chest.2020.02.049

62. Imaeda, T. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group / T. Imaeda, T. A. Nakada, N. Takahashi [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 338. – doi: 10.1186/s13054-021-03762-8

63. Jamme, M. Time Course of Septic Shock in Immunocompromised and Nonimmunocompromised Patients / M. Jamme, F. Daviaud, J. Charpentier [et al.] // *Critical care medicine*. – 2017. – Vol. 45, № 12. – P. 2031–2039. – doi: 10.1097/CCM.0000000000002722

64. Jang, D. H. Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose / D. H. Jang, L. S. Nelson, R. S. Hoffman // *Annals of emergency medicine*. – 2011. – Vol. 58, № 6. – P. 565–567. – doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.02.025

65. Jeganathan, N. The characteristics and impact of source of infection on sepsis-related ICU outcomes / N. Jeganathan, S. Yau, N. Ahuja [et al.] // *Journal of critical care*. – 2017. – Vol. 41. – P. 170–176. – doi: 10.1016/j.jcrc.2017.05.019

66. Juffermans, N. P. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock / N. P. Juffermans, M. G. Vervloet, C. R. Daemen-Gubbels [et al.] // *Nitric oxide: biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 275–280. – doi: 10.1016/j.niox.2010.01.006

67. Jung, S. Y. Vitamin C for ≥ 5 days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study / S. Y. Jung, M. T. Lee,

M. S. Baek [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 3. – doi: 10.1186/s13054-021-03872-3

68. Karvellas, C. J. The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock / C. J. Karvellas, J. G. Abraldes, S. Zepeda-Gomez [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2016. – Vol. 44, № 7. – P. 755–766. – doi: 10.1111/apt.13764

69. Kim, H. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study / H. Kim, S. P. Chung, S. H. Choi [et al.] // *Journal of critical care*. – 2019. – Vol. 53. – P. 176–182. – doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.012

70. Kim, W. Y. 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 / W. Y. Kim, E. J. Jo, J. S. Eom [et al.] // *Journal of critical care*. – 2018. – Vol. 47. – P. 211–218. – doi: 10.1016/j.jcrc.2018.07.004

71. Kirov, M. Y. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study / M. Y. Kirov, O. V. Evgenov, N. V. Evgenov [et al.] // *Critical care medicine*. – 2001. – Vol. 29, № 10. – P. 1860–1867. – doi: 10.1097/00003246-200110000-00002

72. Kovina, A. P. L-Ascorbic Acid in the Epigenetic Regulation of Cancer Development and Stem Cell Reprogramming / A. P. Kovina, N. V. Petrova, S. V. Razin [et al.] // *Acta naturae*. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 5–14. – doi: 10.32607/actanaturae.11060

73. Lamontagne, F. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit / F. Lamontagne, M. H. Masse, J. Menard [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2022. – Vol. 386, № 25. – P. 2387–2398. – doi: 10.1056/NEJMoa2200644

74. Lankadeva, Y. R. Reversal of the Pathophysiological Responses to Gram-Negative Sepsis by Megadose Vitamin C / Y. R. Lankadeva, R. M. Peiris, N. Okazaki

[et al.] // *Critical care medicine*. – 2021. – Vol. 49, № 2. – P. e179–e190. – doi: 10.1097/CCM.0000000000004770

75. Lavillegrand, J. R. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients / J. R. Lavillegrand, L. Raia, T. Urbina [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 25. – doi: 10.1186/s13054-022-03891-8

76. Lee, Y. R. Benefits of combination therapy of hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine in sepsis and septic shock: A systematic review / Y. R. Lee, K. Vo, J. T. Varughese // *Nutrition and health*. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 77–93. – doi: 10.1177/02601060211018371

77. LeGall, J. R. APACHE II – a severity of disease classification system / J. R. LeGall, P. Loirat, A. Alperovitch // *Critical care medicine*. – 1986. – Vol. 14, № 8. – P. 754–755. – doi: 10.1097/00003246-198608000-00027

78. Levy, M. M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 530–538. – doi: 10.1007/s00134-003-1662-x

79. Li, W. High-dose vitamin C improves norepinephrine level in patients with septic shock: A single-center, prospective, randomized controlled trial / W. Li, R. Zhao, S. Liu [et al.] // *Medicine*. – 2024. – Vol. 103, № 15. – P. e37838. – doi: 10.1097/MD.00000000000037838

80. Lin, Y. Recent advances in understanding oxidative stress in sepsis: pathogenic roles and antioxidant therapeutic prospects – a narrative review / Y. Lin, A. Alhaskawi, L. Chen [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1695992. – doi: 10.3389/fphar.2025.1695992

81. Lubis, B. The Effect of Thiamine, Ascorbic Acid, and the Combination of Them on the Levels of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1) in Sepsis Patients / B. Lubis, A. Lelo, P. Amelia [et al.] // *Infection and drug resistance*. – 2022. – Vol. 15. – P. 5741–5751. – doi: 10.2147/IDR.S378523

82. Lykkesfeldt, J. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials / J. Lykkesfeldt, H. E. Poulsen // *The British journal of nutrition*. – 2010. – Vol. 103, № 9. – P. 1251–1259. – doi: 10.1017/S0007114509993229

83. Lykkesfeldt, J. The Pharmacokinetics of Vitamin C / J. Lykkesfeldt, P. Tveden-Nyborg // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 10. – P. 2412. – doi: 10.3390/nu11102412

84. Marik, P. E. Doctor-your septic patients have scurvy! / P. E. Marik, M. H. Hooper // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 23. – doi: 10.1186/s13054-018-1950-z

85. Marik, P. E. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study / P. E. Marik, V. Khangoora, R. Rivera [et al.] // *Chest*. – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1229–1238. – doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036

86. Marini, J. J. Thinking forward: promising but unproven ideas for future intensive care / J. J. Marini, D. DeBacker, L. Gattinoni [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2019. – Vol. 23, suppl. 1. – P. 197. – doi: 10.1186/s13054-019-2462-1

87. Martinello, F. Ascorbic acid interference in the measurement of serum biochemical parameters: in vivo and in vitro studies / F. Martinello, E. L. da Silva // *Clinical biochemistry*. – 2006. – Vol. 39, № 4. – P. 396–403. – doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.11.011

88. Memis, D. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis / D. Memis, B. Karamanlioglu, M. Yuksel [et al.] // *Anaesthesia and intensive care*. – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 755–762. – doi: 10.1177/0310057X0203000606

89. Michels, A. J. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function / A. J. Michels, T. M. Hagen, B. Frei // *Annual review of nutrition*. – 2013. – Vol. 33. – P. 45–70. – doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161246

90. Mills, E. L. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages / E. L. Mills, B. Kelly, A. Logan [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167, № 2. – P. 457–470.e13. – doi: 10.1016/j.cell.2016.08.064

91. Mohamed, Z. U. 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 / Z. U. Mohamed, P. Prasanna, M. Moni [et al.] // *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 24, № 8. – P. 653–661. – doi: 10.5005/jp-journals-10071-23517

92. Moskowitz, A. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial / A. Moskowitz, D. T. Huang, P. C. Hou [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, № 7. – P. 642–650. – doi: 10.1001/jama.2020.11946

93. Motzkus, C. A. Does Infection Site Matter? A Systematic Review of Infection Site Mortality in Sepsis / C. A. Motzkus, R. Luckmann // *Journal of intensive care medicine*. – 2017. – Vol. 32, № 8. – P. 473–479. – doi: 10.1177/0885066615627778

94. Na, W. Hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) for sepsis and septic shock: a meta-analysis with sequential trial analysis / W. Na, H. Shen, Y. Li [et al.] // *Journal of intensive care*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 75. – doi: 10.1186/s40560-021-00589-x

95. Nandhabalan, P. Refractory septic shock: our pragmatic approach / P. Nandhabalan, N. Ioannou, C. Meadows [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 215. – doi: 10.1186/s13054-018-2144-4

96. Nathens, A. B. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients / A. B. Nathens, M. J. Neff, G. J. Jurkovich [et al.] // *Annals of surgery*. – 2002. – Vol. 236, № 6. – P. 814–822. – doi: 10.1097/00000658-200212000-00014

97. Nelson, D. L. Lehninger Principles of Biochemistry / D. L. Nelson, M. M. Cox, A. A. Hoskins. – 8th ed. – New York : W. H. Freeman, 2021. – 4380 p. – ISBN: 978-1-319-32234-2.

98. NQF Revises Sepsis Measure [Internet] // National Quality Forum. – 2019. – URL: https://www.qualityforum.org/NQF_Revises_Sepsis_Measure.aspx (date of access: 01.11.2023).

99. Oudemans-van Straaten, H. M. Vitamin C revisited / H. M. Oudemans-van Straaten, A. M. Spoelstra-de Man, M. C. de Waard // Critical care : the official journal of the Critical Care Forum. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 460. – doi: 10.1186/s13054-014-0460-x

100. Ow, C. P. C. A preclinical randomised controlled dose optimization of megadose sodium ascorbate for reversal of gram-negative sepsis-induced cardiovascular, brain and kidney dysfunction / C. P. C. Ow, R. M. Peiris, A. Trask-Marino [et al.] // Critical care : the official journal of the Critical Care Forum. – 2025. – Vol. 30, № 1. – P. 6. – doi: 10.1186/s13054-025-05799-5

101. Padayatty, S. J. Human adrenal glands secrete vitamin C in response to adrenocorticotrophic hormone / S. J. Padayatty, J. L. Doppman, R. Chang [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2007. – Vol. 86, № 1. – P. 145–149. – doi: 10.1093/ajcn/86.1.145

102. Padayatty, S. J. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks / S. J. Padayatty, M. Levine // Oral diseases. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 463–493. – doi: 10.1111/odi.12446

103. Park, B. K. The effects of methylene blue on hemodynamic parameters and cytokine levels in refractory septic shock / B. K. Park, T. S. Shim, C. M. Lim [et al.] // The Korean journal of internal medicine. – 2005. – Vol. 20, № 2. – P. 123–128. – doi: 10.3904/kjim.2005.20.2.123

104. Peters-Sengers, H. Source-specific host response and outcomes in critically ill patients with sepsis: a prospective cohort study / H. Peters-Sengers, J. M. Butler, F. Uhel [et al.] // Intensive care medicine. – 2022. – Vol. 48, № 1. – P. 92–102. – doi: 10.1007/s00134-021-06574-0

105. Pitre, T. Corticosteroids in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review, Pairwise, and Dose-Response Meta-Analysis / T. Pitre, K. Drover, D. Chaudhuri [et al.] // *Critical care explorations*. – 2024. – Vol. 6, № 1. – P. e1000. – doi: 10.1097/CCE.0000000000001000

106. Pullar, J. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health / J. M. Pullar, A. C. Carr, M. C. M. Vissers // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 866. – doi: 10.3390/nu9080866

107. Puntillo, F. Vasopressor-Sparing Action of Methylene Blue in Severe Sepsis and Shock: A Narrative Review / F. Puntillo, M. Giglio, A. Pasqualucci [et al.] // *Advances in therapy*. – 2020. – Vol. 37, № 9. – P. 3692–3706. – doi: 10.1007/s12325-020-01422-x

108. Ramchandani, M. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones / M. Ramchandani, P. Pal, D. N. Reddy // *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. – 2017. – Vol. 29, suppl. 2. – P. 78–87. – doi: 10.1111/den.12848

109. Reinhart, K. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution / K. Reinhart, R. Daniels, N. Kissoon [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 5. – P. 414–417. – doi: 10.1056/NEJMp1707170

110. Riviere, P. Septic shock secondary to an acute necrotizing community-acquired pneumonia with bacteremia due to *Pseudomonas aeruginosa* / P. Riviere, D. Patin, E. Delaporte [et al.] // *IDCases*. – 2019. – Vol. 17. – P. e00563. – doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00563

111. Rosengrave, P. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial / P. Rosengrave, E. Spencer, J. Williman [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 26. – doi: 10.1186/s13054-022-03900-w

112. Rowe, S. Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? / S. Rowe, A. C. Carr // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 2008. – doi: 10.3390/nu12072008

113. Rozemeijer, S. Estimating Vitamin C Status in Critically Ill Patients with a Novel Point-of-Care Oxidation-Reduction Potential Measurement / S. Rozemeijer, A. M. E. Spoelstra-de Man, S. Coenen [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 1031. – doi: 10.3390/nu11051031

114. Rudd, K. E. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study / K. E. Rudd, S. C. Johnson, K. M. Agesa [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10219. – P. 200–211. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

115. Ruyuan, L. Corticosteroids for sepsis and septic shock: a meta-analysis of 18 RCTs with dose-stratified and fludrocortisone subgroup evaluation / L. Ruyuan, S. Zhangshun, L. Hongling [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 511. – doi: 10.1186/s12871-025-03388-1

116. Sae-Khow, K. Defective Neutrophil Function in Patients with Sepsis Is Mostly Restored by ex vivo Ascorbate Incubation / K. Sae-Khow, S. Tachaboon, H. L. Wright [et al.] // *Journal of inflammation research*. – 2020. – Vol. 13. – P. 263–274. – doi: 10.2147/JIR.S252433

117. Sartelli, M. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections / M. Sartelli, A. Chichom-Mefire, F. M. Labricciosa [et al.] // *World journal of emergency surgery: WJES*. – 2017. – Vol. 12. – P. 29. – doi: 10.1186/s13017-017-0141-6. Erratum in: *World journal of emergency surgery: WJES*. – 2017. – Vol. 12. – P. 36. – doi: 10.1186/s13017-017-0148-z

118. Schleicher, R. L. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) / R. L. Schleicher, M. D. Carroll, E. S. Ford [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2009. – Vol. 90, № 5. – P. 1252–1263. – doi: 10.3945/ajcn.2008.27016

119. Sevransky, J. E. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial / J. E. Sevransky, R. E. Rothman, D. N. Hager [et al.] //

JAMA. – 2021. – Vol. 325, № 8. – P. 742–750. – doi: 10.1001/jama.2020.24505.
Erratum in: JAMA. – 2021. – Vol. 326, № 11. – P. 1072. – doi:
10.1001/jama.2021.15080

120. Seymour, C. W. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis / C. W. Seymour, J. N. Kennedy, S. Wang [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 20. – P. 2003–2017. – doi: 10.1001/jama.2019.5791

121. Shi, R. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions / R. Shi, H. Tie // Critical care : the official journal of the Critical Care Forum. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 431. – doi: 10.1186/s13054-020-03153-5

122. Shin, T. G. Early Vitamin C and Thiamine Administration to Patients with Septic Shock in Emergency Departments: Propensity Score-Based Analysis of a Before-and-After Cohort Study / T. G. Shin, Y. J. Kim, S. M. Ryoo [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 102. – doi: 10.3390/jcm8010102

123. Singer, M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810. – doi: 10.1001/jama.2016.0287

124. Song, B. Early use of low-dose hydrocortisone can reduce in-hospital mortality in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis / B. Song, X. Zheng, K. Fu [et al.] // Medicine. – 2024. – Vol. 103, № 48. – P. e40635. – doi: 10.1097/MD.00000000000040635

125. Sotiriou, S. Ascorbic-acid transporter Slc23a1 is essential for vitamin C transport into the brain and for perinatal survival / S. Sotiriou, S. Gispert, J. Cheng [et al.] // Nature medicine. – 2002. – Vol. 8, № 5. – P. 514–517. – doi: 10.1038/0502-514

126. Spoelstra-de Man, A. M. E. Vitamin C: should we supplement? / A. M. E. Spoelstra-de Man, P. W. G. Elbers, H. M. Oudemans-Van Straaten // Current opinion in critical care. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 248–255. – doi: 10.1097/MCC.0000000000000510

127. Stortz, J. A. Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: a prospective longitudinal study / J. A. Stortz, M. C. Cox, R. B. Hawkins [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 203. – doi: 10.1186/s13054-020-02917-3

128. Tanaka, H. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study / H. Tanaka, T. Matsuda, Y. Miyagantani [et al.] // *Archives of surgery*. – 2000. – Vol. 135, № 3. – P. 326–331. – doi: 10.1001/archsurg.135.3.326

129. Taylor Jr., F. B. Staging of the pathophysiologic responses of the primate microvasculature to *Escherichia coli* and endotoxin: examination of the elements of the compensated response and their links to the corresponding uncompensated lethal variants / F. B. Taylor Jr. // *Critical care medicine*. – 2001. – Vol. 29, № 7, suppl. – P. S78–S89. – doi: 10.1097/00003246-200107001-00026

130. Teja, B. Effectiveness of Fludrocortisone Plus Hydrocortisone versus Hydrocortisone Alone in Septic Shock: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / B. Teja, M. Berube, T. V. Pereira [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2024. – Vol. 209, № 10. – P. 1219–1228. – doi: 10.1164/rccm.202310-1785OC

131. Uchimido, R. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis / R. Uchimido, E. P. Schmidt, N. I. Shapiro // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 16. – doi: 10.1186/s13054-018-2292-6

132. Victor, V. M. Changes in the ascorbic acid levels of peritoneal lymphocytes and macrophages of mice with endotoxin-induced oxidative stress / V. M. Victor, N. Guayerbas, M. Puerto [et al.] // *Free radical research*. – 2001. – Vol. 35, № 6. – P. 907–916. – doi: 10.1080/10715760100301401

133. Victor, V. V. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock / V. V. Victor, N. Guayerbas, M. Puerto [et al.] // *Immunopharmacology*. – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 89–101. – doi: 10.1016/s0162-3109(99)00162-9

134. Vincent, J. L. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis / J. L. Vincent, G. Jones, S. David [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 196. – doi: 10.1186/s13054-019-2478-6

135. Vincent, J. L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive care medicine*. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707–710. – doi: 10.1007/BF01709751

136. Wani, S. J. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature / S. J. Wani, S. A. Mufti, R. A. Jan [et al.] // *Infectious diseases*. – 2020. – Vol. 52, № 4. – P. 271–278. – doi: 10.1080/23744235.2020.1718200

137. Wu, F. iNOS expression requires NADPH oxidase-dependent redox signaling in microvascular endothelial cells / F. Wu, K. Tyml, J. X. Wilson // *Journal of cellular physiology*. – 2008. – Vol. 217, № 1. – P. 207–214. – doi: 10.1002/jcp.21495

138. Xu, P. LILRA5⁺ macrophages drive early oxidative stress surge in sepsis: a single-cell transcriptomic landscape with therapeutic implications / P. Xu, H. Li, Z. Tao [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2025. – Vol. 15. – P. 1606401. – doi: 10.3389/fcimb.2025.1606401

139. Xu, Z. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory / Z. Xu, C. Mao, C. Su [et al.] // *Critical care : the official journal of the Critical Care Forum*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 197. – doi: 10.1186/s13054-022-04071-4

140. Xue, S. Predicting responsiveness to fixed-dose methylene blue in adult patients with septic shock using interpretable machine learning: a retrospective study / S. Xue, L. Li, Z. Liu [et al.] // *Scientific reports*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 7254. – doi: 10.1038/s41598-025-89934-w

141. Yanase, F. Harm of IV High-Dose Vitamin C Therapy in Adult Patients: A Scoping Review / F. Yanase, T. Fujii, T. Naorungroj [et al.] // *Critical care medicine*. – 2020. – Vol. 48, № 7. – P. e620–e628. – doi: 10.1097/CCM.0000000000004396

142. Yang, H. Conserved or lost: molecular evolution of the key gene GULO in vertebrate vitamin C biosynthesis / H. Yang // *Biochemical genetics*. – 2013. – Vol. 51, № 5–6. – P. 413–425. – doi: 10.1007/s10528-013-9574-0

143. Zabet, M. H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock / M. H. Zabet, M. Mohammadi, M. Ramezani [et al.] // *Journal of research in pharmacy practice*. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 94–100. – doi: 10.4103/2279-042X.179569

144. Zick, M. WHA Adopts Resolution on Sepsis [Internet] / M. Zick. – 2017. – URL: <https://www.global-sepsis-alliance.org/news/2017/5/26/wha-adopts-resolution-on-sepsis> (date of access: 25.10.2023).