



Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиамин в комплексе адъювантной терапии сепсиса и септического шока

Л. Л. ПЛОТКИН^{1,2}, В. А. АРТАМОНОВ²

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, РФ

²Челябинская областная клиническая больница, г. Челябинск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ влияния аскорбиновой кислоты или ее комбинации с глюкокортикоидами и тиамином на клинические исходы у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

Материалы и методы. Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки и ограничен опубликованными статьями с 1 января 2008 г. по 1 марта 2022 г. Критериями выбора были наблюдательные исследования у пациентов старше 18 лет с септическим шоком, если в них представлены данные о применении аскорбиновой кислоты в виде монотерапии или в сочетании с гидрокортизоном и тиамином.

Заключение. В обзор включены 18 публикаций, из них 3 метаанализа, посвященных применению аскорбиновой кислоты или ее сочетанию с гидрокортизоном и тиамином у пациентов в программе адъювантной терапии сепсиса и септического шока. В 11 исследованиях доказана клиническая эффективность. Однако 7 публикаций не показало глобальных изменений в исходах терапии сепсиса и септического шока по сравнению с базовой терапией. В настоящее время существует необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, аскорбиновая кислота, глюкокортикоиды, тиамин

Для цитирования: Плоткин Л. Л., Артамонов В. А. Анализ эффективности применения аскорбиновой кислоты, гидрокортизона и тиамин в комплексе адъювантной терапии сепсиса и септического шока // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 102-110. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-102-110

Analysis of Efficacy of Ascorbic Acid, Hydrocortisone and Thiamine as a Part Adjuvant Therapy of Sepsis and Septic Shock

L. L. PLOTKIN^{1,2}, V. A. ARTAMONOV²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to analyze efficacy of ascorbic acid or its combination with glucocorticoids and thiamine on clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock.

Subjects and Methods. The literature search was carried out in the database of MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library systems. It is limited to published articles from January 1, 2008 to March 1, 2022. The selection criteria were observational studies in patients over 18 years of age with septic shock, if they provide data on the use of ascorbic acid in the form of monotherapy or in combination with hydrocortisone and thiamine.

Conclusion. The review includes 18 publications, including 3 meta-analyses on the use of ascorbic acid or its combination with hydrocortisone and thiamine in patients in the adjuvant therapy program for sepsis and septic shock. Clinical efficacy has been proven in 11 studies. However, 7 publications did not show global changes in the outcomes of sepsis and septic shock therapy compared to basic therapy. Currently, there is a need for further research.

Key words: sepsis, septic shock, ascorbic acid, glucocorticoids, thiamine

For citations: Plotkin L. L., Artamonov V. A. Analysis of efficacy of ascorbic acid, hydrocortisone and thiamine as a part adjuvant therapy of sepsis and septic shock. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 5, P. 102-110. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-102-110

Для корреспонденции:

Плоткин Леонард Львович
E-mail: plotcin@yandex.ru

Correspondence:

Leonard L. Plotkin
Email: plotcin@yandex.ru

Интерес к применению аскорбиновой кислоты (АК) не нов, но недавно получил второе дыхание [23]. АК – водорастворимый витамин С. Механизм действия АК связывают со следующими полезными эффектами: 1) активные метаболиты АК включаются в перенос молекул водорода, улучшая тканевое дыхание; 2) она улучшает утилизацию глюкозы в цикле Кребса (снижает концентрацию лактата и пирувата); 3) поддерживает в гемоглобине уровень двухвалентного железа; 4) предохраняет от окисления и повышает синтез катехоламинов; 5) повышает синтез белка, особенно покровных тканей организма; 6) стимулирует активность дыхательных

ферментов печени (цитохром Р 450, никотинамидениндинуклеотидфосфат (НАДФ), С-редуктазу); 7) усиливает метаболизм холестерина, мобилизуя его из стенок сосудов; 8) увеличивает синтез стероидных гормонов; 9) вызывает гипергликемию.

При вирусных и бактериальных инфекциях резко возрастает захват АК лейкоцитами на протяжении 3 нед. от начала заболевания. При этом уровень АК в крови снижается. Однако профилактическое применение АК перорально оказалось неэффективно [1]. Это связано с тем, что только 16% ее всасывается в кишечнике, особенно если уровень АК в крови достаточный. Приматы не способны

синтезировать АК в печени. Этот факт объясняет, что в случае развития критического состояния ее запасы в организме резко уменьшаются. В исследовании A. C. Carr et al. (2017) авторы установили, что 75% тяжелобольных пациентов имели уровень витамина С в плазме крови значительно ниже нормы [4]. Более того, в отдельных исследованиях было показано, что при развитии критического состояния происходит значительное потребление внутриклеточного и плазменного количества АК [2, 32]. Степень и распространенность дефицита витамина С были наиболее выражены у пациентов с сепсисом. Несколько исследований показали, что применение АК у больных сепсисом ассоциируется с улучшением результатов лечения. Механизм действия АК до конца не ясен, и его чаще связывают со стимуляцией коры надпочечников. Дополнительные доказательства подтверждают эту концепцию существованием прямой корреляции между уровнем АК и уровнем кортизола, а также между дефицитом АК и уменьшенной реакцией кортизола после психологического или физического стресса. Поэтому была сформулирована гипотеза о недостаточном синтезе кортизола у пациентов с сепсисом и с дефицитом АК и закономерности ухудшения исходов в этой субпопуляции больных [12, 31]. Кроме того, как антиоксидант, АК является донатором электронов, который непосредственно нейтрализует свободные радикалы, предотвращает образование новых свободных радикалов через свое подавляющее влияние на оксидазы НАДФ. Антиоксидантный эффект АК проявляется в уменьшении эндотелиальной проницаемости микро- и макрососудов, а также ослаблении клеточного апоптоза при критических состояниях [2, 30, 38, 41]. Более того, АК имеет некоторое влияние на иммунную систему, включающее регулирование функции макрофагов, снижение медиаторов воспаления и даже прямое бактериостатическое действие при ее высоких концентрациях [40]. Наконец, АК необходима для поддержания уровня эндогенных вазопрессоров и, соответственно, нормальной реакции сосудов на вазопрессорное воздействие [30].

Септический шок является одной из наиболее частых причин летального исхода у пациентов в критическом состоянии. В зависимости от уровня экономического развития страны этот показатель колеблется от 15 до 70%. Наряду с базисной терапией септического шока (Sepsis bundle) [19], в последнее время наблюдается значительный интерес к «метаболической терапии» как дополнительной терапии сепсиса и септического шока, и в этом процессе используется комбинация, состоящая из витамина С, глюкокортикоидов и витамина В₁ или одного из этих компонентов. Тестированию подверглись различные комбинации АК, глюкокортикоидов и витамина В₁. В итоге исследователи пришли к выводу, что доказательная база для этого метода лечения сложна и не поддается обобщению с помощью простого стандартного попарного метаанализа

[3]. Этот факт потребовал дальнейшего изучения эффективности АК или ее комбинации с глюкокортикоидами и тиаминном.

Цель обзора: оценить, действительно ли АК или ее сочетанное применение с глюкокортикоидами и витамином В₁ улучшает клинические исходы у пациентов с сепсисом и септическим шоком путем сравнения эффектов от различных режимов терапии.

Материалы и методы

Поиск литературы проведен в базе данных систем MEDLINE, Embase, Кокрановской библиотеки и ограничен опубликованными статьями с 1 января 2008 г. по 1 марта 2022 г. Критериями выбора были наблюдательные исследования у пациентов старше 18 лет с сепсисом и септическим шоком, если в них представлены данные о применении АК в виде монотерапии или в сочетании с гидрокортизоном и тиаминном. Кроме того, должны быть приведены сведения о частоте и смертности от септического шока, а также объеме и эффективности интенсивной терапии. Для оценки частоты указанных событий исследования должны были быть с числом пациентов более 40, а для оценки смертности – с числом пациентов более 15. Тезисы докладов, обзоры, систематические обзоры и исследования, индексируемые в виде тематических отчетов, редакционных статей и писем, были исключены. За диагностические критерии септического шока (SEPSIS 3) приняты: артериальная гипотензия, потребность в применении вазопрессоров, увеличение уровня лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [35]. Все включенные в обзор публикации были разделены на две группы. В первую группу включены исследования, доказывающие эффективность применения АК и ее сочетания с другими адъювантами, вторая группа – публикации, в которых эффект от их применения не получен.

Результаты и обсуждение

В результате поиска было найдено 22 публикации, посвященные применению АК и ее комбинации с другими адъювантами у пациентов сепсисом и септическим шоком. Из них 15 исследований и 3 метаанализа соответствовали критериям включения.

1. Исследования, подтверждающие эффективность применения АК или ее сочетания с глюкокортикоидами и тиаминном

В 2018 г. J. Li опубликовал метаанализ исследований, посвященных применению АК у пациентов с септическим шоком [20]. В работе проведен анализ результатов трех публикаций, указывающих на благоприятное влияние АК на исходы и течение септического шока [8, 24, 42]. Объединенный анализ всех трех исследований выявил заметное сокращение показателя смертности в случае применения АК (ОШ = 0,17; 95%-ный ДИ 0,07–0,40; $p < 0,001$), при этом отмечено отсутствие суще-

ственной разнородности между приведенными исследованиями ($I^2 = 0$; $p = 0,40$ для Q Кокрана). Во всех трех исследованиях проводилась оценка длительности периода госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Результаты исследований P. Marik et al. (2018) и M. H. Zabet et al. (2016) были включены в мета-анализ. Исследование A. A. Fowler et al. (2014) было исключено, поскольку не предусматривало ни одного стандарта отклонения (SD) для прямого анализа или медианы для оценки SD. Анализ показал снижение длительности госпитализации в ОРИТ, но статистической значимости не достигнуто (стандартизованная средняя разница (SMD) = -0,30, 95%-ный ДИ -0,83–0,23; $p = 0,27$). Неоднородность между этими двумя исследованиями не была значимой ($I^2 = 42,3\%$; $p = 0,19$ для Q Кокрана). Во всех приведенных исследованиях оценивалась продолжительность применения вазопрессоров. Объединенный анализ показал значительное сокращение продолжительности введения вазопрессора в группе с витамином С (SMD = -1,57, 95%-ный ДИ от -2,03 до -1,11; $p < 0,001$). Неоднородность между этими двумя исследованиями не была значительной ($I^2 = 15,0\%$; $p = 0,28$ для Q Кокрана).

Особо хочется выделить исследование, результаты которого опубликованы P. Marik et al. в журнале *Chest* (2017) [25]. Этой группой авторов проведено ретроспективное исследование у пациентов с септическим шоком, которым в комплекс интенсивной терапии была включена комбинация АК, тиамин и гидрокортизона (основная группа). В течение 7-месячного периода был проведен анализ выживания этих больных, длительности применения вазопрессоров, длительности госпитализации в ОРИТ, потребности в заместительной почечной терапии, оценки по шкале SOFA (каждые 24 ч), динамики уровня прокальцитонина в сравнении с группой пациентов, получавших стандартную терапию. В каждую из групп включено по 47 пациентов, без различий в базовых характеристиках и получавших базовую интенсивную терапию. В основной группе больных в качестве адъювантной терапии применяли АК в дозе 1,5 г каждые 6 ч (6 г/сут в течение 4 сут), гидрокортизон по 50 мг каждые 6 ч в течение 7 дней, а также тиамин по 200 мг каждые 12 ч в течение 4 сут. АК применяли в виде инфузии в течение 30–60 мин, в 100 мл 5%-ного раствора декстрозы или 0,9%-ного раствора хлористого натрия. Тиамин растворяли в 50 мл указанных растворов и вводили в течение 30 мин. В результате исследования отмечено снижение госпитальной летальности в основной группе до 8,5% (4 из 47) по сравнению с 40,4% (19 из 47) в группе контроля ($p < 0,001$). Склонность скорректированного шанса летальности у пациентов, получавших АК, составила 0,13 (95%-ный ДИ 0,04–0,48; $p = 0,002$). Длительность госпитализации в ОРИТ в группах сравнения статистически значимо не отличалась и составляла соответственно 4 (3–5) и 4 (3–10) дня. Авторами получены ста-

тистически значимые данные об уменьшении сроков применения вазопрессоров в основной группе до $18,3 \pm 9,8$ ч в сравнении с контрольной группой $54,9 \pm 28,4$ ч ($p < 0,001$). Потребность в заместительной почечной терапии составила в основной группе 10% (3/31), а в контрольной – 33% (11/33). Статистически значимо изменялась и дельта значений шкалы SOFA в течение 72 ч от начала терапии ($4,8 \pm 2,4$ против $0,9 \pm 2,7$ балла), а также дельта уровня прокальцитонина (86,4 против 33,9 нг/мл). В обсуждении этой статьи отмечено, что ни у одного пациента в группе, где применяли адъювантную терапию витаминами С и В₁ в сочетании с гидрокортизоном, не отмечено развития полиорганной недостаточности, а четыре смерти в этой группе были связаны с основной патологией. Три недорогих препарата показали безопасность их применения и выраженный клинический эффект. Особенность этой публикации была в том, что, несмотря на довольно большое количество исследований по отдельному применению АК, тиамин и гидрокортизона, в нем эти препараты применялись в комбинации.

Еще один обзор из США, в котором доказывается эффективность применения комбинации АК, тиамин и гидрокортизона у пациентов с септическим шоком, был опубликован A. Moskowitz et al. в 2018 г. [27]. В данной работе приводится биологическое обоснование применения комбинации этих препаратов, а также современная клиническая оценка их эффективности. Каждый компонент этой комбинации, пишут авторы, недавно был оценен индивидуально у больных септическим шоком. Предварительное экспериментальное рандомизированное исследование установило, что обеспечение тиаминном животных с септическим шоком и повышенной лактатной дисфункцией органа (особенно почек) с потенциально высоким уровнем смертности коррелировало с исходно низким уровнем тиамин [5, 26]. Традиционная парадигма дисфункции органов при сепсисе основывается на снижении системного сосудистого сопротивления (вазоплегии), приводящей к уменьшенной перфузии органов и в конечном счете к снижению доставки кислорода. Однако многочисленные исследования показали, что дисфункции органов могут возникнуть у пациентов с сепсисом и септическим шоком даже при отсутствии снижения перфузии [15, 17, 21]. В частности, при гистопатологическом анализе органов после смерти от сепсиса часто не удается выявить ишемические повреждения органов. Речь идет о механизмах, объединенных термином «митохондриальная недостаточность». Тиамин (витамин В₁) является водорастворимым витамином, который служит ключевым компонентом ряда клеточных метаболических процессов. В своей фосфорилированной форме пиррофосфата тиамин, тиамин выступает как кофактор пируватдегидрогеназного фермента, необходимого для преобразования пирувата в ацетил-коэнзим А в цикле Кребса. Когда уровня тиамин недостаточно, пируват не в состоянии быть

преобразованным в ацетил-кофермент А, что при нарушении аэробного дыхания и принудительной смене к анаэробному пути приводит к повышенной концентрации лактата в сыворотке крови. Тиамин также играет роль в метаболизме аминокислот разветвленной цепи и является критическим компонентом пентозофосфатного пути. Синдром дефицита тиамина (бери-бери) имеет ряд сходных симптомов с сепсисом, в том числе в развитии периферической вазодилатации, сердечной дисфункции и повышенного уровня лактата [22]. Дефицит тиамина не редкость в популяции больных в критическом состоянии и может быть связан с увеличением смертности [5, 22]. Коррекция дефицита тиамина у таких больных уменьшает риск развития органических дисфункций [5, 28]. В единственном рандомизированном исследовании тиамина у 88 пациентов с септическим шоком была показана достоверно более быстрая 72-часовая динамика уровня лактата в группе пациентов, которым корригировали уровень тиамина в сравнении с контрольной группой [5]. Более того, ретроспективный анализ, проведенный А. Moskowicz et al. (2017) [26], показал улучшение исходов почечной дисфункции у пациентов с сепсисом, которым вводили тиамин, в сравнении с группой плацебо.

Подобно тиамину, синдром дефицита АК (цинга) имеет ряд сходств с клинической картиной сепсиса, а именно: недомогание, нарушение свертывания крови и повреждение эндотелия. Кроме того, было отмечено, что у пациентов с сепсисом и низкой концентрацией АК в плазме и спинномозговой жидкости чаще диагностировались проявления энцефалопатии [10].

Высокие дозы АК, которые были использованы в работах [8, 25, 42], не проявили побочных эффектов, а именно увеличения экскреции оксалатов и образования почечных конкрементов. Более того, доказано, что ключевой точкой, приводящей к образованию оксалатов, является недостаточность тиамина. Он регулирует уровень ферментов, которые способствуют полной катализации гликооксидатов. Другие потенциальные неблагоприятные последствия больших доз витамина С, включающие боль в животе, вздутие живота, увеличение абсорбции железа, гемолиз у пациентов с дефицитом фермента G6PD, ложные отрицательные результаты фекального анализа на скрытую кровь [18], ложное повышение показателя уровня глюкозы [36], не отмечены. Нормальный плазменный уровень витамина С составляет около 60 мкмоль/л (дефицит менее 20 мкмоль/л, острый дефицит менее 11 мкмоль/л). В исследованиях у пациентов ОРИТ было показано, что при введении АК в дозе $66 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ в течение 24 ч ожоговым больным и $200 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ пациентам с сепсисом в течение 4 сут достигается концентрация АК в плазме до 600 мкмоль/л на 1-й день терапии и 5 700 мкмоль/л на 4-й день от ее начала [30, 39]. У пациентов с септическим шоком хорошо переносится доза 200 мг/кг в сутки [8]. Огромные дозы ви-

тамина С (1 500 мг/кг в сутки 3 раза еженедельно) у онкологических больных не продемонстрировали побочных эффектов [11]. Образование оксалатов в почках – процесс длительный и занимает несколько месяцев. В основном камнеобразование описано у больных с гематохроматозами, которое и связано с окислением железа. Таким образом, ни в одном из исследований не было указаний на образование камней в почках после кратковременного применения больших доз АК.

Физиологическая основа для включения гидрокортизона в комбинацию с АК и тиамином заключается в потенциальном синергизме между АК и гидрокортизоном. АК восстанавливает функцию глюкокортикоидных рецепторов и стимулирует синтез самих гормонов в коре надпочечников [29].

В дополнение к исследованию Р. Marik et al. в публикации из Кореи сравнивали 53 пациентов с тяжелой пневмонией, получивших в дополнение к основной терапии комбинацию АК, тиамина и гидрокортизона. В результате было получено снижение показателя госпитальной летальности (ОШ = 0,15; 95%-ный ДИ 0,04–0,56) при сопоставлении с группой плацебо [14].

А. Spoelstra-de Man et al. (2019) в своей публикации приводят результаты исследования CITRIS-ALI, которое показало снижение смертности на 16,5% в группе, где применяли АК по сравнению с плацебо, а основная конечная точка delta SOFA, оцениваемая через 96 ч, была отрицательной, что подтверждает перспективность адекватных высоких доз для внутривенного введения АК у пациентов с септическим шоком [37].

Цель общенационального популяционного исследования S. Y. Jung et al. (Корея) состояла в том, чтобы определить, может ли витамин С применяться отдельно в течение более 5 дней или в комбинации с кортикостероидами и/или тиамином и было ли это связано со снижением смертности в популяции больных сепсисом. В исследование было включено 384 282 взрослых пациентов с сепсисом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с января 2017 г. по декабрь 2019 г. Первичным исходом была госпитальная смертность, а ключевым вторичным исходом – 90-дневная смертность. В результате было сформировано две группы. В 1-й группе пациенты ($n = 36\,327$) получали АК, во 2-й группе ($n = 347\,955$) витамин С не применяли. Госпитальная смертность была ниже на 0,9% в 1-й группе (17,1% против 18,0%; 95%-ный ДИ – от -1,3 до -0,5%; $p < 0,001$), разница значимая, но крайне небольшая. Однако смертность снизилась в большей степени у пациентов, которые получали АК более 5 дней (по сравнению с 1–2 или 3–4 днями) (15,8% против 18,8% против 18,3%; $p < 0,001$). Кроме того, применение АК было связано с меньшей госпитальной летальностью у больных пожилого возраста с множественной сопутствующей патологией, пневмонией, мочеполовой инфекцией, септическим шоком и искусственной вентиляцией легких. Аналогич-

ные результаты получены при оценке показателя 90-дневной смертности [13].

В марте 2022 г. были опубликованы результаты исследования J.-R. Lavillegrand et al. В проспективное исследование были включены 40 пациентов с септическим шоком. Оценка по шкале SOFA составила 11 [8–14], по шкале SAPS II – 66 [54–79], а стационарная смертность составила 33%. Прикровоотно перфузию периферической ткани измеряли с помощью кожно-микровазкулярной реактивности в ответ на ионофорез ацетилхолина в области предплечья до и через 1 ч после внутривенного введения АК (40 мг/кг). Доза норадреналина не изменялась в течение изучаемого периода. Половина этих пациентов имела дефицит витамина С при включении в исследование. Применение витамина С улучшило микрососудистую реактивность (AUC 2263 [430–4 246] против 5 362 [1 744–10 585] UI, $p = 0,0004$). Кроме того, применение витамина С уменьшило выраженность цианотичной пятнистости (синдрома Марика) ($p = 0,06$), время наполнения кожи кончиков пальцев (синдром Гведела) ($p = 0,0003$) и коленных капилляров (3,7 [2,6–5,5] против 2,9 [1,9–4,7] с, $p < 0,0001$), а также градиент температуры от центра к периферии (6,1 [4,9–7,4] против 4,6 [3,4–7,0] °C, $p < 0,0001$). Положительные эффекты АК наблюдались как у пациентов с дефицитом витамина С, так и без него. Таким образом, применение АК у больных септическим шоком улучшало состояние перфузии периферических тканей и микрососудистую реактивность независимо от уровня витамина С в плазме [16].

II. Исследования, не подтверждающие эффективность применения АК или ее сочетания с глюкокортикоидами и тиаминном

Энтузиазм к применению АК в сочетании с глюкокортикоидами и тиаминном в клинических условиях возрос после публикации P. Marik et al. (2017) [11]. Однако реакция на это исследование была неоднозначна. Одна часть врачей поддержала включение этих адъювантов в лечения сепсиса, другая выступила за более строгое тестирование комбинации этих препаратов [7, 23]. Аргументы за применение заключались в биологической обоснованности достижения быстрого эффекта при относительно низкой стоимости вмешательства. Аргументы против заключались в факте долголетней истории изучения сепсиса, когда эффективность некоторых препаратов, на которые возлагали надежды, не оправдалась после строгих научных исследований. Еще одним аргументом было малое количество исследований и не доказанный до конца профиль безопасности этих препаратов. Этот факт подтверждает опубликованное в 2019 г. исследование T. G. Shin et al. [34]. Авторы сравнили 28-дневную и госпитальную смертность между пациентами, получавшими внутривенное лечение АК (3 г/12 ч или 1,5 г/6 ч) и тиаминном (200 мг/12 ч) в первые 6 ч после диагностики септического шока. Исследование носило ретроспективный характер и

проводилось с июля до декабря 2017 г. ($n = 229$), а контрольная группа пациентов набиралась с октября 2015 г. по июнь 2017 г. ($n = 915$) с использованием склонности оценки соответствия. Результат показал отсутствие различий между показателями 28-дневной смертности (18,3% против 17,5%; $p = 0,76$) и госпитальной летальности (16,6% против 18,3%; $p = 0,55$). Следует отметить, что в субпопуляции больных с низким уровнем альбумина (менее 30 г/л) и оценкой по шкале SOFA более 10 баллов применение АК продемонстрировало более низкие показатели 28-дневной смертности.

Целью международного метаанализа, опубликованного в 2022 г., было сравнить эффективность применения АК и ее комбинации с гидрокортизоном и тиаминном на показатель долгосрочной смертности в сравнении с аналогичным показателем у больных, получавших стандартную терапию септического шока [9]. Поиск публикаций был проведен в MEDLINE, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials и WHO-ICTRP. Несколько независимо выбранных рецензентов отобрали рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых сравнивали применение очень высоких доз витамина С (более 12 г/сут), высокие дозы витамина С (менее 12, но более 6 г/сут) и низкие дозы витамина С (менее 6 г/сут) в сочетании с гидрокортизоном (менее 400 мг/сут) и витамином B₁. Первичным исходом была долгосрочная смертность (90-дневная и в течение 1 года), вторичными исходами – тяжесть органной дисфункции в течение 72 ч, время до прекращения введения вазопрессоров и продолжительности пребывания в ОРИТ. Критериям включения соответствовали 43 РКИ (10 257 пациентов). В результате не было получено значимых различий в показателях долгосрочной смертности между пациентами опытной группы, где применяли АК и ее сочетание с другими адъювантами, и пациентами контрольной группы, получавшими обычную терапию (10 РКИ, 7 096 пациентов, степень значимости от умеренной до очень низкой). Авторы не нашли никаких доказательств того, что витамин С или B₁ влияют на проявление органной дисфункции или продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Добавление глюкокортикоидов к другим видам лечения сокращало продолжительность действия вазопрессоров (-29,8 ч [95%-ный ДИ от -44,1 до -15,5]) и время пребывания в ОРИТ (-1,3 дня [95%-ный ДИ от -2,2 до -0,3]). Авторы пришли к выводу, что «метаболическая реанимация» витамином С, глюкокортикоидами, витамином B₁ или комбинацией этих препаратов не была значимо связана со снижением долгосрочной смертности [9].

Еще один метаанализ четырех РКИ (940 пациентов), проведенный R. Shi и H. Tie (2020), показал, что сочетанное применение АК, тиамина и гидрокортизона не оказывает никакого влияния на смертность (ОР = 0,92, 95%-ный ДИ 0,69–1,24; $p = 0,59$; I² = 0%, PH = 0,69), в то время как отмечено ста-

статистически значимое уменьшение выраженности органических нарушений (дельта SOFA) ($OR = 1,02$; 95%-ный ДИ от $-1,31$ до $-0,73$; $p < 0,001$) [33].

Международные рекомендации по диагностике, лечению сепсиса и септического шока (SSC, 2021) также не рекомендуют применение АК у пациентов с сепсисом и септическим шоком (слабая рекомендация, низкое качество доказательств) [6]. Обновленный анализ, проведенный авторами, включал семь РКИ (416 тяжелобольных). Использование витамина С не снизило смертность по сравнению с обычной терапией ($OR = 0,79$; 95%-ный ДИ $0,57-1,1$, низкое качество).

Одна из самых обсуждаемых последних публикаций – работа P. Rosengrave et al. (2022), которая была направлена на определение влияния внутривенного введения АК на потребность в применении вазопрессоров и исходы у пациентов с септическим шоком [32]. Это было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 40 пациентов с септическим шоком, которые были рандомизированы (1 : 1) для получения АК внутривенно (в дозе 25 мг/кг массы тела каждые 6 ч) или плацебо (внутривенно 5%-ный раствор декстрозы) до 96 ч лечения или до смерти, или выписки. Первичной конечной точкой была потребность в введении вазопрессоров (доза и продолжительность), а вторичные исходы включали оценку органной недостаточности (SOFA), продолжительности пребывания в ОРИТ и больнице, а также смертность. Кроме того, были собраны образцы крови для определения кинетики АК и концентрации воспалительных маркеров. Результаты исследования показали, что средняя концентрация АК в плазме была низкой в начале исследования ($9,2 [4,4-12,0]$ мкмоль/л) и увеличивалась до 408 ($227-560$) мкмоль/л через 72 ч от начала терапии. Средняя продолжительность внутривенной инфузии вазопрессоров в группе витамина С составила 48 ч (95%-ный ДИ 35–62), а в группе плацебо – 54 ч (95%-ный ДИ 41–62) ($p = 0,52$). Оценка по шкале SOFA была сопоставима между двумя группами ($p > 0,05$). Медиана продолжительности пребывания в ОРИТ в исследуемой группе составила 3,8 ($2,2-9,8$) дня по сравнению с 7,1 ($3,1-20,0$) дня в группе плацебо ($p = 0,12$). Медиана продолжительности пребывания в стационаре для группы, где применяли АК, составила 18 ($11-35$) дней по

сравнению с 22 ($10-52$) дня для группы плацебо ($p = 0,65$). Смертность была сопоставима между двумя группами ($p > 0,05$). Маркеры воспаления и количество нейтрофилов были повышены в группе, где применяли витамин С, по сравнению с плацебо в течение 72 ч от начала лечения ($p = 0,01$). Концентрации С-реактивного белка и миелопероксидазы были повышены в начале исследования, однако в обеих группах были сопоставимы с течением времени ($p > 0,05$). Таким образом, исследование P. Rosengrave et al. показало, что внутривенное введение АК не приводит к значительному снижению средней дозы или продолжительности инфузии вазопрессоров. Поэтому требуется дальнейшее исследование, которое учитывало бы потенциальное влияние времени вмешательства, дозы и продолжительности и могло предоставить более точные доказательства эффективности применения АК и ее сочетания с другими адьювантами [32].

Заключение

1. Адьювантная терапия (гидрокортизон, АК, тиамин) в настоящее время получила биологическое и клиническое обоснование как «метаболическая реанимация» у больных с септическим шоком.
2. В отдельных публикациях и метаанализах доказана клиническая эффективность применения АК или ее сочетания с гидрокортизоном и тиамином, в частности снижение показателя долгосрочной летальности [8, 13, 14, 20, 22, 24–27, 37, 42].
3. Имеются исследования, в которых эффект от введения АК зависит от ее дозы, продолжительности введения, субпопуляции пациентов (например, абдоминальный сепсис [42]).
4. Однако опубликовано не меньшее количество исследований, доказывающих отсутствие эффекта от применения АК или ее сочетания с гидрокортизоном и тиамином [3, 7, 9, 23, 32–34].
5. Некоторые исследования также подчеркивают довольно негативную роль добавления тиамина [42].
6. Учитывая необходимость индивидуальной терапии (каждому больному – свою терапию) и гетерогенность больных сепсисом и септическим шоком, в настоящее время необходимы исследования с целью выделить субпопуляции больных, у которых применение АК и ее сочетания с гидрокортизоном и тиамином было бы наиболее эффективным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология. – Л.: Медицина, 1987. – 496 с.
2. Amrein K., Oudemans-van Straaten H. M., Berger M. M. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D // *Int. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 4. – P. 1940–1944. doi: 10.1007/s00134-018-5107-y.

1. Markova I.V., Kalinicheva V.I. *Pediatricheskaya Farmacologiya*. [Pediatric Pharmacology]. Leningrad, Meditsina Publ., 1987, 496 p.
2. Amrein K., Oudemans-van Straaten H.M., Berger M.M. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. *Int. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 4, pp. 1940-1944. doi: 10.1007/s00134-018-5107-y.

3. Carr A. C. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, №1. – P. 265–274. doi: 10.1186/s13054-019-2538-y.
4. Carr A. C., Rosengrave P. C., Bayer S. et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 300–312. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y.
5. Donnino M. W., Andersen L. W., Chase M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44, № 2. – P. 360–367. doi: 10.1097/CCM.0000000000001572.
6. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Int. Care Med.* – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
7. Faust J. The skeptics guide to EM; 2017. Podcast. Available from: cocktailfor-sepsis // Accessed June 28 2018. <http://thesgem.com/2017/04/sgem174-dont-believe-the-hype-vitamin-c>.
8. Fowler A. A., Syed A. A., Knowlson S. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis // *J. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 12. – P. 32–38. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
9. Fujii T., Salanti G., Belletti A. et al. 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 // *Int. Care Med.* – 2022. – Vol. 48. – P. 16–24. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06558-0>.
10. Hager D. N., Hooper M. H., Bernard G. R. et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial // *Trials.* – 2019. – Vol. 20. – P. 197. doi: 10.1186/s13063-019-3254-2.
11. Hoffer L. J., Levine M., Assouline S. et al. Phase I clinical trial of i. v. ascorbic acid in advanced malignancy // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1969–1974. doi: 10.1093/annonc/mdn377.
12. Hooper M. H., Carr A., Marik P. E. The adrenal-vitamin C axis: from fish to guinea pigs and primates // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 29–36. doi: 10.1186/s13054-019-2332-x.
13. Jung S. Y., Lee M. T., Baek M. S. et al. Vitamin C for ≥ 5 days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26. – P. 56–64. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03872-3>.
14. Kim W.-Y., Jo E.-J., Eom J. S. et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity scorebased analysis of a before-after cohort study // *J. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 47. – P. 211–218. doi: 10.1186/s13613-020-00748-7.
15. Langenberg C., Bagshaw S. M., May C. N. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. R38. doi: 10.1186/cc6823. Epub 2018 Mar 6.
16. Lavillegrand J.-R., Raia L., Urbina T. et al. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26. – P. 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03891-8>.
17. Legrand M., Dupuis C., Simon C. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study // *JAMA.* – 2016. – Vol. 17, № 6. – P. R278. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
18. Levine M., Rumsey S. C., Daruwala R. et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake // *JAMA.* – 2009. – Vol. 281, № 15. – P. 1415–1423. doi: 10.1001/jama.281.15.1415.
19. Levy M. M., Evans L. E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update // *Int. Care Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 925–928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
20. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 258–265. doi: 10.1186/s13054-018-2191-x.
21. Maiden M. J., Otto S., Brealey J. K. et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 194, № 6. – P. 692–700. doi: 10.1164/rccm.201511-2285OC.
22. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 6. – P. 1062–1066. doi: 10.21037/jtd.2016.04.32.
23. Mallemat H. The Marik protocol: have we found a “cure” for severe sepsis and septic shock? 2017. Available from: found-a-cure-for-severe-sepsis-and-septic-shock // Accessed June 28 2018. <http://rebelem.com/the-marik-protocol-have-we>.
3. Carr A.C. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 265–274. doi: 10.1186/s13054-019-2538-y.
4. Carr A.C., Rosengrave P.C., Bayer S. et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 300–312. doi: 10.1186/s13054-017-1891-y.
5. Donnino M.W., Andersen L.W., Chase M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock: a pilot study. *Crit. Care Med.*, 2016, vol. 44, no. 2, pp. 360–367. doi: 10.1097/CCM.0000000000001572.
6. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Int. Care Med.*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
7. Faust J. The skeptics guide to EM, 2017. Podcast. Available from: cocktailfor-sepsis. Accessed June 28 2018. <http://thesgem.com/2017/04/sgem174-dont-believe-the-hype-vitamin-c>.
8. Fowler A.A., Syed A.A., Knowlson S. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J. Transl. Med.*, 2014, vol. 12, pp. 32–38. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
9. Fujii T., Salanti G., Belletti A. et al. 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. *Int. Care Med.*, 2022, vol. 48, pp. 16–24. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06558-0>.
10. Hager D.N., Hooper M.H., Bernard G.R. et al. The Vitamin C, Thiamine and Steroids in Sepsis (VICTAS) Protocol: a prospective multi-center, double-blind, adaptive sample size, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Trials*, 2019, vol. 20, pp. 197. doi: 10.1186/s13063-019-3254-2.
11. Hoffer L.J., Levine M., Assouline S. et al. Phase I clinical trial of i. v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann. Oncol.*, 2008, vol. 19, pp. 1969–1974. doi: 10.1093/annonc/mdn377.
12. Hooper M.H., Carr A., Marik P.E. The adrenal-vitamin C axis: from fish to guinea pigs and primates. *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 29–36. doi: 10.1186/s13054-019-2332-x.
13. Jung S.Y., Lee M.T., Baek M.S. et al. Vitamin C for ≥ 5 days is associated with decreased hospital mortality in sepsis subgroups: a nationwide cohort study. *Crit. Care*, 2022, vol. 26, pp. 56–64. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03872-3>.
14. Kim W.-Y., Jo E.-J., Eom J.S. et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity scorebased analysis of a before-after cohort study. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 47, pp. 211–218. doi: 10.1186/s13613-020-00748-7.
15. Langenberg C., Bagshaw S.M., May C.N. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit. Care*, 2018, vol. 12, no. 2, R38. doi: 10.1186/cc6823. Epub 2018 Mar 6.
16. Lavillegrand J.-R., Raia L., Urbina T. et al. Vitamin C improves microvascular reactivity and peripheral tissue perfusion in septic shock patients. *Crit. Care*, 2022, vol. 26, pp. 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03891-8>.
17. Legrand M., Dupuis C., Simon C. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *JAMA*, 2016, vol. 17, no. 6, pp. R278. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
18. Levine M., Rumsey S.C., Daruwala R. et al. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA*, 2009, vol. 281, no. 15, pp. 1415–1423. doi: 10.1001/jama.281.15.1415.
19. Levy M.M., Evans L.E., Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Int. Care Med.*, 2018, vol. 44, pp. 925–928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0.
20. Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 258–265. doi: 10.1186/s13054-018-2191-x.
21. Maiden M.J., Otto S., Brealey J.K. et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 194, no. 6, pp. 692–700. doi: 10.1164/rccm.201511-2285OC.
22. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, no. 6, pp. 1062–1066. doi: 10.21037/jtd.2016.04.32.
23. Mallemat H. The Marik protocol: have we found a “cure” for severe sepsis and septic shock? 2017. Available from: found-a-cure-for-severe-sepsis-and-septic-shock. Accessed June 28 2018. <http://rebelem.com/the-marik-protocol-have-we>.

24. Marik P. E., Hooper M. H. Doctor-your septic patients have scurvy! // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 23. doi: 10.1186/s13054-018-1950-z.
25. Marik P. E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine or the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study // *Chest.* – 2017. – Vol. 151, № 6. – P. 1229–1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
26. Moskowitz A., Andersen L. W., Cocchi M. N. et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, № 5. – P. 737–741. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-656BC.
27. Moskowitz A., Andersen L. W., Huang D. T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22. – P. 238–244. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
28. Nuzzo E., Berg K. M., Andersen L. W. et al. Pyruvate dehydrogenase activity is decreased in the peripheral blood mononuclear cells of patients with sepsis. A prospective observational trial // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 11. – P. 1662–1668. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-267BC.
29. Okamoto K., Tanaka H., Makino Y. et al. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPCK1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) - 2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redoxdependent mechanism // *Biochem. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 56, № 1. – P. 79–86.
30. Oudemans-van Straaten H. M., Spoelstra-de Man A. M. et al. Vitamin C revisited // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18. – P. 460–467. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
31. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 304–347. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Rosengrave P., Spencer E., Williman J. et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial // *Crit. Care.* – 2022. – Vol. 26. – P. 26–36. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03900-w>.
33. Shi R., Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 431–438. doi: 10.1186/s13054-020-03153-5.
34. Shin T. G., Kim Y.-J., Ryoo S. M. et al. 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 // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8. – P. 102–112. <https://doi.org/10.3390/jcm8010102>.
35. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
36. Spoelstra-de Man A. M. E., Elbers P. W. G., Oudemans-Van Straaten H. M. Vitamin C: should we supplement? // *Curr. Opin Crit. Care.* – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 248–255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510.
37. Spoelstra-de Man A., Oudemans-van Straatenand H. M., Berger M. M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple? // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23. – P. 425. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
38. Stoppe C., Lee Z. Y., Ortiz L. et al. The potential role of intravenous vitamin C monotherapy in critical illness // *J. PEN J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2022. – P. 56–62. doi:10.5223/pghn.2022.21.1.12.
39. Tanaka H., Matsuda T., Miyagantani Y. et al. Reduction of resuscitation fluidvolumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: arandomized, prospective study // *Arch Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 326–331. doi: 10.1001/archsurg.135.3.326.
40. Victor V. V., Guayerbas N., Puerto M. et al. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock // *Immunopharmacology.* – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 89–101. doi: 10.1016/s0162-3109(99)00162-9.
41. Wu F., Tynl K., Wilson J. X. iNOS expression requires NADPH oxidasedependent redox signaling in microvascular endothelial cells // *J. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 217, № 1. – P. 207–214. doi: 10.1002/jcp.21495.
42. Zabet M. H., Mohammadi M., Ramezani M. et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock // *J. Res. Phar. Pract.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 94–100. doi: 10.4103/2279-042X.179569.
24. Marik P.E., Hooper M.H. Doctor-your septic patients have scurvy! *Crit. Care.* 2018, vol. 22, no. 1, pp. 23. doi: 10.1186/s13054-018-1950-z.
25. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine or the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*, 2017, vol. 151, no. 6, pp. 1229-1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
26. Moskowitz A., Andersen L.W., Cocchi M.N. et al. Thiamine as a renal protective agent in septic shock. a secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, no. 5, pp. 737-741. doi: 10.1513/AnnalsATS.201608-656BC.
27. Moskowitz A., Andersen L.W., Huang D.T. et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, pp. 238-244. doi: 10.1186/s13054-018-2217-4.
28. Nuzzo E., Berg K.M., Andersen L.W. et al. Pyruvate dehydrogenase activity is decreased in the peripheral blood mononuclear cells of patients with sepsis. A prospective observational trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 11, pp. 1662-1668. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-267BC.
29. Okamoto K., Tanaka H., Makino Y. et al. Restoration of the glucocorticoid receptor function by the phosphodiester compound of vitamins C and E, EPCK1 (L-ascorbic acid 2-[3,4-dihydro-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl) - 2H-1-benzopyran-6-yl hydrogen phosphate] potassium salt), via a redoxdependent mechanism. *Biochem. Pharmacol.*, 1998, vol. 56, no. 1, pp. 79-86.
30. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M. et al. Vitamin C revisited. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, pp. 460-467. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
31. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 304-347. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
32. Rosengrave P., Spencer E., Williman J. et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial. *Crit. Care*, 2022, vol. 26, pp. 26-36. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-03900-w>.
33. Shi R., Tie H. Benefit of hydrocortisone, thiamine, and vitamin C for patients with sepsis or septic shock? Too early to draw conclusions. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, pp. 431-438. doi: 10.1186/s13054-020-03153-5.
34. Shin T.G., Kim Y.-J., Ryoo S.M. et al. 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. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, pp. 102-112. <https://doi.org/10.3390/jcm8010102>.
35. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0289.
36. Spoelstra-de Man A.M.E., Elbers P.W.G., Oudemans-Van Straaten H.M. Vitamin C: should we supplement? *Curr. Opin Crit. Care*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 248-255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510.
37. Spoelstra-de Man A., Oudemans-van Straatenand H.M., Berger M.M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple? *Crit. Care*, 2019, vol. 23, pp. 425. doi: 10.1186/s13054-019-2717-x.
38. Stoppe C., Lee Z.Y., Ortiz L. et al. The potential role of intravenous vitamin C monotherapy in critical illness. *J. PEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2022, pp. 56-62. doi:10.5223/pghn.2022.21.1.12.
39. Tanaka H., Matsuda T., Miyagantani Y. et al. Reduction of resuscitation fluidvolumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: arandomized, prospective study. *Arch Surg.*, 2000, vol. 135, pp. 326-331. doi: 10.1001/archsurg.135.3.326.
40. Victor V.V., Guayerbas N., Puerto M. et al. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. *Immunopharmacology*, 2000, vol. 46, no. 1, pp. 89-101. doi: 10.1016/s0162-3109(99)00162-9.
41. Wu F., Tynl K., Wilson J.X. iNOS expression requires NADPH oxidasedependent redox signaling in microvascular endothelial cells. *J. Cell Physiol.*, 2008, vol. 217, no. 1, pp. 207-214. doi: 10.1002/jcp.21495.
42. Zabet M.H., Mohammadi M., Ramezani M. et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J. Res. Phar. Pract.*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 94-100. doi: 10.4103/2279-042X.179569.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»,
454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.

Плоткин Леонард Львович

доктор медицинских наук, ведущий реаниматолог.
E-mail: plotcin@yandex.ru

Артамонов Владимир Александрович

врач высшей категории,
анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: shokalenko_n@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,
70, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048.

Leonard L. Plotkin

Doctor of Medical Sciences, Leading Emergency Physician.
Email: plotcin@yandex.ru

Vladimir A. Artamonov

Physician of Superior Merit,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
Email: shokalenko_n@mail.ru