

Литовченко А.Н.¹, Олейник Г.А.², Литовченко Е.Ю.¹¹ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина² Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Научное обоснование применения аскорбиновой кислоты у больных с термической травмой

Резюме. Несмотря на значительные успехи последних лет, летальность при тяжелой термической травме остается высокой. Не существует идеального протокола проведения инфузионной терапии у тяжелых ожоговых больных, и исследования показали, что пациенты часто получают большее количество жидкости, чем требуется. Значительная часть пострадавших с обширными ожогами погибает в результате сепсиса и связанной с ним полиорганной недостаточности. В настоящее время происходит поиск путей по улучшению результатов лечения данной категории больных на стадии как ожогового шока, так и септических осложнений. Ищутся пути профилактики сепсиса и полиорганной недостаточности. В работе проведен анализ литературы по применению аскорбиновой кислоты как на стадии ожогового шока, так и в более поздних периодах ожоговой болезни. Показана и обоснована польза назначения больших количеств витамина С в профилактике гипергидратации, ползучести жидкости, снижении капиллярной утечки и связанных с ними осложнений, ускорении заживления ожоговых ран, а также в профилактике и улучшении результатов лечения сепсиса у больных с термическими поражениями.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота; ожоги; ожоговый шок; сепсис; инфузионная терапия

Аскорбиновая кислота (витамин С) является одним из самых известных незаменимых питательных веществ. Многие из нас ассоциируют дефицит витамина С с моряками и путешественниками, которые в давние времена умирали от цинги во время длительных путешествий. Однако в настоящее время стало очевидным, что дефицит витамина С не представляет собой явление давно забытых дней. Он развивается и в наши дни при экстремальных ситуациях, а также у пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Гиповитаминоз С и дефицит витамина С очень часто встречаются у критически больных пациентов из-за повышенной потребности и снижении его потребления. Поскольку витамин С выполняет плейотропные функции, дефицит может усугубить тяжесть заболевания и затруднить выздоровление [1].

Установлен факт довольно частого снижения уровня витамина С (нормальный уровень витамина С в плазме — 23 ммоль/л) у тяжелых больных [2].

Недавнее исследование показало, что у 68 % критически больных пациентов наблюдался гиповитаминоз С (то есть < 23 мкмоль/л) и 32 % имели дефицит витамина С на уровне цинги (то есть < 11 мкмоль/л). В целом средние концентрации витамина С в плазме были значительно ниже у пациентов с септическим шоком (15,3 ± 7,9 мкмоль/л), чем у несептических пациентов (20,8 ± 8,9 мкмоль/л) [3, 4]. При этом пациенты с гиповитаминозом имели повышенный уровень С-реактивного белка, который является провоспалительным биомаркером. Больные с септическим шоком имели более низкие концентрации витамина С и более высокие концентрации С-реактивного белка, чем пациенты, не страда-

ющие сепсисом [3]. Эти низкие уровни сохранялись, несмотря на получение рекомендованного количества витамина С энтеральным и/или парентеральным путем (в среднем 125 мг/сутки).

Физиологическое значение аскорбиновой кислоты можно наблюдать у пресноводных черепах, которые обладают особенно высокими концентрациями витамина С в мозгу. Эти животные проявляют высокую толерантность к истощению кислорода во время ныряния, и витамин С способствует предотвращению окислительного повреждения нейронов черепах во время реоксигенации после гипоксического периода [2].

По аналогии с этими пресноводными черепахами имеющиеся данные свидетельствуют о том, что витамин С может защитить пациентов от чрезмерного окислительного стресса и что раннее введение может улучшить исход при ишемически-реперфузионных поражениях [5].

К слову, эти удивительные наблюдения не новы. Лауреат Нобелевской премии Лайнус Полинг был первым, кто предположил, что витамин С улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, повышает иммунную функцию организма и даже помогает бороться с раком [6–8].

Уже более двух десятилетий известно, что острые заболевания приводят к острой недостаточности витамина С с низким уровнем как сывороточного, так и внутриклеточного уровня [9–11]. Низкие концентрации витамина С в плазме ассоциируются с более тяжелой полиорганной недостаточностью (ПОН) и повышенным риском смертности [12].

Снижение сывороточного и клеточного уровней происходит слишком быстро, чтобы объяснить это снижением его абсорбции в желудочно-кишечном тракте или повышенными потерями с мочой [4].

Наиболее вероятной причиной острой недостаточности витамина С у пациентов с сепсисом и другими критическими заболеваниями является значительно повышенное его метаболическое потребление у данной категории больных из-за вызванного тяжелыми заболеваниями окислительного стресса с уменьшенной рециркуляцией дегидроаскорбиновой кислоты — окисленного витамина С [3].

Неспособность синтезировать витамин С делает людей очень восприимчивыми к дисфункции в различных биохимических процессах, которые жизненно важны для выживания при критических заболеваниях, таких как сепсис. Большинство врачей, вероятно, не знают, что приматы и морские свинки являются единственными млекопитающими, которые не могут синтезировать витамин С в печени, и что у всех других млекопитающих повышается синтез витамина С во время стресса (витамин С является истинным гормоном стресса). Большинство животных способны синтезировать витамин С из глюкозо-6-фосфата, и их эндогенный синтез увеличивается во время стресса [13]. Антропоидные приматы и морские свинки утратили способность

синтезировать витамин С из-за мутаций в гене L-гулоно-лактонооксидазы, который кодирует фермент, ответственный за катализ последней стадии биосинтеза витамина С [14]. Неспособность синтезировать витамин С может частично объяснить, почему люди и морские свинки имеют повышенную уязвимость к сепсису и смерти от сепсиса [15]. Интересно отметить, что побочные эффекты дефицита витамина С были более выражены у пожилых морских свинок [16].

В нормальных условиях рациона питания достаточно для поддержания уровня витамина С в пределах нормы. Однако при критических состояниях повышенная потребность может привести к его недостаточности. Самые низкие уровни витамина С наблюдаются у пациентов с полиорганной недостаточностью [9], а уровни витамина С в плазме крови обратно пропорциональны показателям оценки шкалы SOFA и летальности [12]. Поскольку дефицит витамина С может усугубить тяжесть заболевания, восполнение и, возможно, фармакологическое дозирование витамина С может быть эффективной адьювантной терапией в условиях чрезмерного окислительного стресса. При этих обстоятельствах важно, чтобы витамин С вводился внутривенно, потому что у больных в критическом состоянии энтеральное всасывание является как непредсказуемым, так и ограниченным [1].

Возникает вопрос: каким же образом аскорбиновая кислота может помочь больным в критическом состоянии, в том числе и с тяжелой термической травмой?

При множественных критических состояниях, таких как травма, обширные ожоги, ишемически-реперфузионные повреждения, сепсис, окислительный стресс играет решающую роль. Первоначальный удар вызывает прогрессирующий воспалительный ответ путем активации ядерного каппа-В фактора с выделением цитокинов и продукцией множества активных форм кислорода (АФК) различными взаимосвязанными путями [17, 18], что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях. Эндотелиальная дисфункция, вызванная ишемией/реперфузией и сепсисом, также инициируется повышенным количеством АФК. Обилие АФК, особенно при недостаточности антиоксидантов, в том числе и витамина С, приводит к повреждению белков, мембранных липидов и ДНК, вызывает некротическую и апоптотическую гибель клеток, ведет к распространенной эндотелиальной и прогрессирующей полиорганной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция приводит к гетерогенности микроциркуляции и снижению реакции на эндотелиальнозависимые вазодилататоры и вазоконстрикторы. Кроме того, потеря эндотелиального барьера приводит к утечке плазменной жидкости из сосудистой системы, вызывая гиповолемию, гипотензию и отек. Отек органов также препятствует газообмену в легких и оксигенации в других органах и тканях [5]. Аскорбат инги-

бирует апоптоз и защищает эндотелиальные клетки от оксидативного стресса. Одновременное введение с витамином Е оказывает синергетическое влияние на профилактику апоптоза [19, 20].

Витамин С обладает плейотропным эффектом, как ключевой циркулирующий антиоксидант с противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, а также как кофактор для моно- и диоксигеназных ферментов. Такое плейотропное действие может уменьшать повреждение клеток и органов [1].

Основными эффектами витамина С являются [21]:

1. Антиоксидативный эффект:
 - является радикальным поглотителем АФК, защищая клетки от оксидативного стресса.
2. Участие в синтезе стероидов и катехоламинов:
 - является кофактором в синтезе катехоламинов, вазопрессина и стероидов;
 - улучшает гемодинамику, ускоряет разрешение шока.
3. Влияние на функцию иммунных клеток:
 - увеличивает нейтрофильный фагоцитоз и хемотаксис;
 - влияет на миграцию макрофагов;
 - усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и естественных киллеров (больших гранулярных лимфоцитов), модулирует их функцию;
 - может увеличить образование антител.
4. Влияние на функцию эндотелиальных клеток:
 - уменьшает экспрессию эндотелиальных молекул клеточной адгезии и адгезию лейкоцитов;
 - улучшает функцию эндотелиального барьера;
 - уменьшает потребность в жидкости у ожоговых пациентов;
 - улучшает микроциркуляцию.
5. Кофактор в синтезе карнитина, который способствует проникновению жирных кислот в митохондрии, уменьшает оксидативный стресс и стимулирует рост эндотелия [22]:
 - модулирует метаболизм жирных кислот;
 - может улучшить микроциркуляцию и сердечную функцию.
6. Влияние на заживление ран:
 - кофактор производства коллагена;
 - митоген для фибробластов.

Учитывая вышеизложенное, рассмотрим необходимость введения витамина С у больных с тяжелой термической травмой.

Увеличение капиллярной утечки является клинической отличительной чертой тяжелой ожоговой травмы. Это связано с экстравазацией значительного количества жидкости и белка. Капиллярная утечка вследствие ожогового шока, ишемически-реперфузионное поражение и высвобождение вазоактивных субстанций и свободных кислородных радикалов увеличивает интерстициальный объем. Особенно когда это происходит с сопутствующим ингаляционным поражением, задержкой с проведением инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ)

и ожоговыми повреждениями брюшной стенки [23, 24]. Повреждение эндотелия, приводящее к повышенной проницаемости у пациентов с ожоговой травмой, может быть частично опосредовано перекисным окислением липидов, вызванным реактивными формами кислорода [21].

При позднем начале ИТТ у пострадавших с тяжелой термической травмой развивается реперфузионный синдром. Так, в начале инфузионной терапии через 6 часов с момента получения травмы у экспериментальных животных повышается уровень апоптоза в клетках эпителия кишечника, что ведет к нарушению их целостности и повышению проницаемости в слизистой кишечника [25]. Схожие изменения возникают и в печени после определенного периода ишемии. Пролонгированная гипоксия способствует истощению запасов АТФ и периферическому некрозу, а восстановление доставки кислорода и повышение уровня АТФ после короткого периода ишемии вызывает программированную клеточную смерть, или периферический апоптоз [26].

Реперфузия тканей после определенного периода гипоксии вызывает более выраженную травму по сравнению с самой ишемией. Реперфузия способствует выработке различных агрессивных реактивных метаболитов кислорода посредством активации нейтрофилов, что, в свою очередь, вызывает повышенную микрососудистую проницаемость, интерстициальный отек, нарушение регуляции сосудистого тонуса, воспалительную клеточную инфильтрацию, паренхиматозную дисфункцию клеток и некроз [27].

Выраженный воспалительный ответ при тяжелой термической травме также способствует высвобождению свободных кислородных радикалов, которые еще более ухудшают микроциркуляцию и способствуют развитию отека интерстициального пространства [28]. Поэтому антиоксиданты, назначенные в ожоговом шоке, связывая свободные радикалы, уменьшают проницаемость сосудов, улучшают протекание ожоговой болезни, предупреждают развитие осложнений, уменьшают повреждение внутренних органов [29, 30].

Не существует идеального протокола проведения ИТТ у тяжелых ожоговых больных, и исследования показали, что пациенты часто получают большее количество жидкости, чем требуется. Была выявлена категория пациентов, у которых объем ИТТ превышал даже объем, рассчитанный по формуле Паркланда. Это были больные с термоингаляционными поражениями, электроожогами, больные с комбинированными травмами, страдающие алкоголизмом и наркоманией, а также те, у которых была отсрочка в проведении ИТТ. Это состояние недавно было определено как ползучесть жидкости (fluid creep) [31].

Ползучесть жидкости представляет собой ятрогенное явление, вызванное неправильным использованием первоначально описанных подходов

к ИТТ ожогового шока только кристаллоидами. Данное явление связано с массивными отеками и компартмент-синдромами (орбитальный, абдоминальный компартмент-синдром, а также компартмент-синдром конечностей) [32–34]. В настоящее время нельзя точно сказать, является ли синдром ятрогенным последствием чрезмерной ИТТ или неизбежным последствием первичной травмы.

Как антиоксидант, витамин С был оценен в качестве средства для снижения объема инфузионно-трансфузионной терапии [35, 36].

Назначение витамина С в дозе 14,2 мг/кг/ч в течение 8 часов после ожога способствует снижению уровня свободных радикалов, уменьшает проницаемость сосудов и утечку жидкости и белков в интерстиций, за счет этого снижает количество необходимой инфузионной терапии [37].

Как показали исследования Т. Kremer et al. (2010), высокое дозирование витамина С (болюс 66 мг/кг и поддерживающая доза 33 мг/кг/ч) уменьшает эндотелиальное повреждение при тяжелой термической травме, тогда как половинные дозы оказались неэффективными. В модели ожоговой травмы на грызунах вышеуказанные дозы витамина С улучшали дисфункцию микрососудистого барьера, не влияя на активацию лейкоцитов. Таким образом, авторы делают заключение, что высокие дозы витамина С следует включать в инфузионную терапию каждого ожогового пациента [24].

В исследовании морских свинок с ожогами III степени 70 % поверхности тела (п.т.), получавших высокие дозы витамина С (170, 340 и 680 мг/кг в день), потребность в жидкости была значительно ниже при сохранении стабильного сердечного выброса [38].

Исследование ожога у овец предоставило дополнительные доказательства того, что высокие дозы витамина С (250 мг/кг болюсно плюс 15 мг/кг/ч) могут снизить потребность в жидкости, понизить уровень перекисного окисления липидов, а также улучшить антиоксидантный статус [39].

Предварительные исследования у пациентов с тяжелой термической травмой также были многообещающими.

Tanaka et al. в исследовании 37 пациентов с ожогами > 30 % п.т. обнаружили, что высокие дозы аскорбиновой кислоты (66 мг/кг/ч), вводимые в течение первых 24 часов после термического повреждения, значительно уменьшали количество вводимой жидкости по сравнению с контролем (пациенты, которые получали витамин С, потребовали инфузии 3 мл/% ожога/кг, в то время как пациенты, которые получали один раствор Рингера лактат, требовали 5,5 мл/% ожога/кг растворов в сутки). В группе больных, которые получали витамин С, отмечалось меньшее количество жидкости в обожженных тканях, более высокое отношение PaO_2 к фракции вдыхаемого кислорода, более короткий период проведения искусственной вентиляции легких (в контрольной группе — $21,3 \pm 15,6$ дня, в группе с аскорбиновой кисло-

той — $12,1 \pm 8,8$ дня) [40]. Таким образом, авторы делают заключение, что адьювантное введение высоких доз аскорбиновой кислоты в течение первых 24 часов после термического повреждения значительно снижает потребность в объеме инфузионной терапии, понижает увеличение массы тела и отек раны. Снижение тяжести дыхательной дисфункции также было очевидно у этих пациентов [40].

В ретроспективном обзоре 40 пациентов с ожогами > 20 % п.т. введение витамина С в дозе 66 мг/кг/ч ассоциировалось с повышенным диурезом и снижением потребности в жидкости, однако не было замечено различий в исходах ожоговой травмы или частоте возникновения острого повреждения почек. По результатам исследования авторы делают заключение о безопасности введения такого количества аскорбиновой кислоты без риска развития почечной недостаточности [41].

В другом небольшом исследовании ($n = 30$) пациентов с ожогами II степени местное применение витамина С ускорило образование грануляций. Авторы заключают, что местное применение раствора витамина С может ускорять заживление ожоговых ран при ожогах II степени [42].

Боль является распространенной проблемой у пациентов в критическом состоянии либо из-за травм, обширных ожогов, в результате воспаления, после операций и при ряде других состояний. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что витамин С действует как кофактор для биосинтеза опиоидных пептидов и как мощный противовоспалительный агент, что тоже является важным в лечении больных с тяжелой термической травмой [43, 44]. Назначение витамина С позволит улучшить эмоциональное состояние пациента, а также уменьшить количество вводимых анальгетиков, особенно когда речь идет о назначении опиатов.

Достижения последних лет позволили улучшить результаты лечения больных в ожоговом шоке, однако кривая летальности в настоящее время сдвинулась в сторону стадии септикотоксемии, когда больные погибают от сепсиса и полиорганной недостаточности.

При тяжелой термической травме имеется ряд факторов, способствующих возникновению сепсиса и ПОН, — нарушение микроциркуляции (в том числе и кишечника с транслокацией бактерий через кишечную стенку), наличие в ранах обсемененных микрофлорой некротических тканей, развитие синдрома системного воспалительного ответа, апоптоз, угнетение сократительной способности миокарда, ДВС-синдром, активация перекисного окисления липидов и др.

В последнее время наблюдается повышение интереса к использованию витамина С в качестве вспомогательного средства для лечения сепсиса. Был выполнен ряд исследований по оценке роли витамина С при экспериментальном сепсисе у животных.

Необходимо отметить, что наиболее часто используемыми моделями на животных с сепсисом являются инъекция кала в брюшину, лигирование и пункция слепой кишки, внутрибрюшинная инъекция липополисахаридов (ЛПС) (эндотоксина).

При сепсисе аскорбат влияет на активность макрофагов и рост бактерий. Макрофаги играют важную роль в сепсисе, повышая выработку цитокинов, а также выработку нескольких типов АФК. АФК необходимы для преодоления инфекций, но они полезны только в том случае, если их производство контролируется. Инкубация макрофагов с аскорбатом регулирует фагоцитарный процесс за счет снижения адгезии, хемотаксиса, поглощения и продукции анионов кислорода [45]. Кроме того, аскорбат обладает выраженной бактериостатической активностью. Аскорбат в эксперименте значительно ингибировал размножение бактерий в разбавленных образцах фекалий *in vitro* [46].

Концентрации аскорбата в плазме быстро снижались в лимфоцитах и макрофагах [10], мышцах [47] и плазме [46, 48] грызунов с сепсисом. Эндотоксин также истощал аскорбат миокарда морских свинок уже через 4 часа после его введения, даже несмотря на предварительный диетический прием витамина С в течение 5 недель [49].

Аскорбат (76 мг/кг внутривенно (в/в)) восстанавливал артериальное давление и предотвращал микрососудистую дисфункцию скелетных мышц у септических крыс [46].

В мышинной модели сепсиса (введение фекалий внутрибрюшинно) аскорбат (10 мг/кг в/в) ингибировал нарушение микрососудистой перфузии при раннем введении (0 часов), а также обратимую септическую адгезию тромбоцитов и нарушение кровотока при позднем введении (через 6 часов) [50].

Кроме того, введение аскорбата (200 мг/кг в/в) перед лигированием и пункцией слепой кишки защищало от вызванного сепсисом сужения артериол и потери чувствительности к катехоламинам, повышало 24-часовую выживаемость у мышей [47, 51].

Витамин С предотвращал увеличение вызванного эндотоксином накопления мочевой кислоты, маркера окислительного стресса, вызванного ишемией [49], и защищал от индуцированного эндотоксином окислительного повреждения белков в печени морской свинки [52].

Аскорбат в дозировке 100 мг/кг в/в снижал печеночную микрососудистую дисфункцию во время полимикробного сепсиса при введении крысам сразу после лигирования и пункции слепой кишки путем снижения окислительного стресса и перекисного окисления липидов и регуляции экспрессии вазорегуляторных генов печени [53, 54].

Кроме того, аскорбиновая кислота предотвращала вызванное сепсисом снижение активности некоторых ферментов цитохрома P450, улучшая тем самым функцию метаболизма вводимых лекарственных препаратов [54].

Аскорбат (200 мг/кг в/в) также ослаблял вызванное сепсисом острое повреждение легких на мышинных моделях [55, 56] и улучшал 72-часовую выживаемость [55]. Наконец, пероральное введение аскорбата снижало концентрацию бактерий и улучшало выживаемость после внутрибрюшинного введения *Klebsiella pneumoniae* у мышей [57].

У людей-добровольцев как ишемически-реперфузионное повреждение (20 минут ишемии предплечья) [58], так и низкие дозы ЛПС [59] снижали концентрации витамина С в плазме и уменьшали вызванную ацетилхолином эндотелиальнозависимую вазодилатацию.

Витамин С также корректировал вызванную ЛПС сниженную чувствительность к норэпинефрину и ангиотензину II [60]. Оба вазопрессора действуют независимо от эндотелия, но их действие притупляется окислительным стрессом и воспалением.

Таким образом, несколько доклинических исследований *in vitro* на животных и добровольцах показывают, что витамин С в умеренных и высоких дозах может снизить вызванное АФК нарушение микроциркуляции, микрососудистую утечку жидкости, повреждение миокарда и других органов, а также восстановить снижение чувствительности к вазоконстрикторам. Кроме того, витамин С снижает чрезмерную реакцию нейтрофилов и подавляет размножение бактерий.

В нескольких клинических исследованиях у пациентов в критическом состоянии сообщалось о благоприятных результатах приема высоких доз только витамина С [61, 62] или в сочетании с витамином Е [63, 64]. Основные положительные результаты включают снижение проблем дыхательной системы, уменьшение частоты развития новых случаев органной недостаточности, сокращение времени проведения искусственной вентиляции легких и продолжительности пребывания пациентов как в отделении реанимации, так и в стационаре в целом. В некоторых исследованиях отмечались более низкие показатели окислительного стресса [40].

Вышеуказанные исследования и факты обеспечивают научную основу для лечения пациентов с сепсисом с помощью внутривенного введения витамина С в качестве адьювантной терапии.

Из-за сильного общего истощения количества витамина С в организме при критических состояниях, в частности при сепсисе, необходимости быстрой коррекции и ограниченной желудочно-кишечной абсорбции, необходимо давать витамин С внутривенно в адекватных дозировках. Авторы также полагают, что клиническая польза витамина С у септических больных синергически усиливается при добавлении низких доз гидрокортизона и тиамин [65].

A. C. Carr et al., основываясь на опыте лечения более 300 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, полагают, что адекватной является доза 1,5 г каждые 6 часов. По их опыту, эта доза в высшей степени безопасна без каких-либо заметных побочных эффектов [3].

О значительных побочных эффектах от приема высоких доз витамина С пока не сообщалось [66]. У критически больных пациентов с сепсисом 200 мг/кг/день так же хорошо переносились [67], как и мегадозы до 1500 мг/кг витамина С внутривенно три раза в неделю у онкологических больных [68].

Потенциальным побочным эффектом витамина С внутривенно может быть оксалатная нефропатия, так как высокие дозы витамина С увеличивают экскрецию оксалатов с мочой. Тем не менее оксалатный нефрокальциноз и камни оксалата кальция развиваются от нескольких месяцев до нескольких лет после приема больших доз аскорбиновой кислоты, и ни одно из исследований с кратковременным введением витамина С не сообщало об образовании камней в почках, оксалатной нефропатии [40, 65, 67, 69], а функция почек даже улучшилась [65].

Описывается оксалатная нефропатия у ожоговых пациентов после приема витамина С в дозировке 101 и 224 г за период менее чем 24 часа, что значительно выше, чем в большинстве клинических исследований [70].

Таким образом, можно сделать ряд определенных выводов по применению аскорбиновой кислоты у больных с термической травмой. Во-первых, аскорбиновая кислота может применяться с пользой как в стадии ожогового шока, так и в последующих стадиях ожоговой болезни, особенно при развитии септических осложнений. Во-вторых, применение больших доз витамина С в течение короткого периода времени совершенно безопасно для пациентов и может успешно использоваться с целью улучшения результатов лечения, снижения летальности у больных с тяжелой термической травмой, а также для ускорения эпителизации ожоговых ран.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. 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.
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. *Intensive Care Med.* 2018. Vol. 44(11). P. 1940-1944.
3. 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. 21. P. 300.
4. Marik P.E., Hooper M.H. Doctor — your septic patients have scurvy! *Crit. Care.* 2018. 22. P. 23. doi: 10.1186/s13054-018-1950-z.
5. Spoelstra de Man A.M.E., Elbers P.W.G., Oudemans van Straaten H.M. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury. *Crit. Care.* 2018. 22. P. 70. doi: 10.1186/s13054-018-1996-y.
6. Cameron E., Pauling L. Ascorbic acid and the glycosaminoglycans. An orthomolecular approach to cancer and other diseases. *Oncology.* 1973. Vol. 27. P. 181-192.
7. Pauling L. Diet, nutrition, and cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1977. Vol. 30. P. 661-663.
8. Pauling L. Vitamin C therapy of advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* 1980. Vol. 302. P. 694-695.
9. Borrelli E., Roux-Lombard P., Grau G.E. et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24. P. 392-397.
10. Victor V.M., Guayerbas N., Puerto M. et al. Changes in the ascorbic acid levels of peritoneal lymphocytes and macrophages of mice with endotoxin-induced oxidative stress. *Free Radic. Res.* 2001. Vol. 35. P. 907-916.
11. Evans-Olders R., Eintracht S., Hoffer L.J. Metabolic origin of hypovitaminosis C in acutely hospitalized patients. *Nutrition.* 2010. Vol. 26. P. 1070-1074.
12. De Grooth H.M., Spoelstra de Man A.M., Oudemans van Straaten H.M. Early plasma vitamin C concentration, organ dysfunction and ICU mortality. *Intensive Care Med.* 2014. Vol. 40. P. S199.
13. Nakano K., Suzuki S. Stress-induced change in tissue levels of ascorbic acid and histamine in rats. *J. Nutr.* 1984. Vol. 114. P. 1602-1608.
14. Drouin G., Godin J.R., Page B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates. *Current Genomics.* 2011. Vol. 12. P. 371-378.
15. Fuller R.N., Henson E.C., Shannon E.L. et al. Vitamin C deficiency and susceptibility to endotoxin shock in guinea pigs. *Archives of Pathology.* 1971. Vol. 92(4). P. 239-243.
16. Ganguly R., Waldman R.H. Macrophage functions in aging: effects of vitamin C deficiency. *Allerg. Immunol. (Leipz.).* 1985. Vol. 31. P. 37-43.
17. Lenz A., Franklin G.A., Cheadle W.G. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007. Vol. 38. P. 1336-1345.
18. Berger M.M., Oudemans van Straaten H.M. Vitamin C supplementation in the critically ill patient. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. Vol. 18. P. 193-201.
19. Haendeler J., Zeiher A.M., Dimmeler S. Vitamin C and E prevent lipopolysaccharide-induced apoptosis in human endothelial cells by modulation of Bcl-2 and Bax. *Eur. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 317. P. 407-411.
20. Fiorito C., Rienzo M., Crimi E., Rossiello R., Balestrieri M.L., Casamassimi A., Muto F., Grimaldi V., Giovane A., Farzati B., Mancini F.P., Napoli C. Antioxidants increase number of progenitor endothelial cells through multiple gene expression pathways. *Free Radic. Res.* 2008. Vol. 42. P. 754-762.
21. Nabzdyk C.S., Bittner E.A. Vitamin C in the critically ill — indications and controversies. *World J. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 7(5). P. 52-61.
22. Pekala J., Patkowska-Sokola B., Bodkowski R., Jamroz D., Nowakowski P., Lochyński S., Librowski T. L-carnitine — metabolic functions and meaning in humans life. *Curr. Drug. Metab.* 2011. Vol. 12. P. 667-678.
23. Demling R.H. The burn edema process: Current concepts. *J. Burn. Care Rehab.* 2005. Vol. 26. P. 207-227.
24. Kremer T., Harenberg P., Hernekamp F., Riedel K., Gebhardt M.M., Germann G., Heitmann C., Walther A. High-dose vitamin C treatment reduces capillary leakage after burn plasma transfer in rats. *J. Burn. Care Res.* 2010. Vol. 31. P. 470-479.

25. Zhang C., Sheng Z.Y., Hu S., Gao J.C., Yu S., Liu Y. The influence of apoptosis of mucosal epithelial cells on intestinal barrier integrity after scald in rats. *Burns*. 2002. Vol. 28(8). P. 731-737.
26. Paxian M., Bauer I., Rensing H., Jaeschke H., Mauts A.E., Kolb S.A., Wolf B., Stockhausen A., Jeblick S., Bauer M. Recovery of hepatocellular ATP and "pericentral apoptosis" after haemorrhage and resuscitation. *FASEB J*. 2003. Vol. 17(9). P. 993-1002.
27. De Keulenaer B., Regli A., De Laet I. et al. What's new in medical management strategies for raised intra-abdominal pressure: evacuating intra-abdominal contents, improving abdominal wall compliance, pharmacotherapy, and continuous negative extra-abdominal pressure. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015. Vol. 47(1). P. 54-62.
28. Endorf F.W., Dries D.J. Burn resuscitation. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med*. 2011. Vol. 19(69). P. 32-41.
29. Churilova I.V., Zinov'ev E.V., Paramonov B.A., Drozdova Y.I., Sidel'nikov V.O., Chebotarev V.Y. Effect of erysod (erythrocyte superoxide dismutase) on blood concentration of reactive oxygen species in patients with severe burns and burn shock. *Bull Exp. Biol. Med*. 2002. Vol. 134(5). P. 454-456.
30. Horton J.W. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*. 2003. Vol. 189(1-2). P. 75-88.
31. Saffle J.R. Fluid Creep and Over-resuscitation. *Crit. Care Clin*. 2016. Vol. 32. P. 587-598.
32. Saffle J.I. The phenomenon of "fluid creep" in acute burn resuscitation. *J. Burn. Care Res*. 2007. Vol. 28. P. 382-395.
33. Atiyeh B.S., Dibo S.A., Ibrahim A.E., Zgheib E.R. Acute burn resuscitation and fluid creep: it is time for colloid rehabilitation. *Ann. Burns Fire Disasters*. 2012. Vol. 25. P. 59-65.
34. Markell K.W., Renz E.M., White C.E. et al. Abdominal complications after severe burns. *J. Am. Coll Surg*. 2009. Vol. 208. P. 940-949.
35. Rizzo J.A., Rowan M.P., Driscoll I.R., Chung K.K., Friedman B.C. Vitamin C in Burn Resuscitation. *Crit. Care Clin*. 2016. Vol. 32. P. 539-546.
36. Cartotto R., Greenhalgh D.G., Cancio C. Burn State of the Science: Fluid Resuscitation. *J. Burn. Care Res*. 2017. Vol. 38. P. 596-604.
37. Matsuda T., Tanaka H., Reyes H. et al. Antioxidant therapy using high dose vitamin C: reduction of postburn resuscitation fluid volume requirements. *World J. Surg*. 1995. Vol. 19(2). P. 287-291.
38. Matsuda T., Tanaka H., Williams S., Hanumadass M., Abcarian H., Reyes H. Reduced fluid volume requirement for resuscitation of third degree burns with high-dose vitamin C. *J. Burn. Care Rehabil*. 1991. Vol. 12. P. 525-532.
39. Dubick M.A., Williams C., Elgio G.I., Kramer G.C. High-dose vitamin C infusion reduces fluid requirements in the resuscitation of burn-injured sheep. *Shock*. 2005. Vol. 24. P. 139-144.
40. Tanaka H., Matsuda T., Miyagantani Y., Yukioka T., Matsuda H., Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: A randomized, prospective study. *Arch. Surg*. 2000. Vol. 135(3). P. 326-331.
41. Kahn S.A., Beers R.J., Lentz C.W. Resuscitation after severe burn injury using high-dose ascorbic acid: a retrospective review. *J. Burn. Care Res*. 2011. Vol. 32. P. 110-117.
42. Hamid Rabat Sarpooshi; ForoughMortazavi; Mojtaba-Vaheb; Yasser Tabarayee. The Effects of Topical Vitamin C Solution on Burn Wounds Granulation: A Randomized Clinical Trial. *J. Biomed. Health*. 2016. Vol. 1. P. 1-5.
43. Carr A.C., McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *J. Transl. Med*. 2017. Vol. 15(1). P. 77. DOI: 10.1186/s12967-017-1179-7.
44. Mikirova N., Casciari J., Rogers A., Taylor P. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J. Transl. Med*. 2012. Vol. 10. P. 189 [PMID: 22963460 DOI: 10.1186/1479-5876-10-189].
45. Victor V.V., Guayerbas N., Puerto M., Medina S., De la Fuente M. Ascorbic acid modulates in vitro the function of macrophages from mice with endotoxic shock. *Immunopharmacology*. 2000. Vol. 46. P. 89-101.
46. Armour J., Tynl K., Lidington D., Wilson J.X. Ascorbate prevents microvascular dysfunction in the skeletal muscle of the septic rat. *J. Appl. Physiol*. 2001. Vol. 90. P. 795-803.
47. Wu F., Wilson J.X., Tynl K. Ascorbate inhibits iNOS expression and preserves vasoconstrictor responsiveness in skeletal muscle of septic mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2003. Vol. 285. P. 50-56.
48. Tynl K., Li F., Wilson J.X. Delayed ascorbate bolus protects against maldistribution of microvascular blood flow in septic rat skeletal muscle. *Crit. Care Med*. 2005. Vol. 33. P. 1823-1828.
49. Rojas C., Cadenas S., Herrero A., Mendez J., Barja G. Endotoxin depletes ascorbate in the guinea pig heart. Protective effects of vitamins C and E against oxidative stress. *Life Sci*. 1996. Vol. 59. P. 649-657.
50. Secor D., Li F., Ellis C.G., Sharpe M.D., Gross P.L., Wilson J.X., Tynl K. Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med*. 2010. Vol. 36. P. 1928-1934.
51. McKinnon R.L., Lidington D., Tynl K. Ascorbate inhibits reduced arteriolar conducted vasoconstriction in septic mouse cremaster muscle. *Microcirculation*. 2007. Vol. 14. P. 697-707.
52. Cadenas S., Rojas C., Barja G. Endotoxin increases oxidative injury to proteins in guinea pig liver: protection by dietary vitamin C. *Pharmacol. Toxicol*. 1998. Vol. 82. P. 11-18.
53. Kim J.Y., Lee S.M. Effect of ascorbic acid on hepatic vasoregulatory gene expression during polymicrobial sepsis. *Life Sci*. 2004. Vol. 75. P. 2015-2026.
54. Kim J.Y., Lee S.M. Vitamins C and E protect hepatic cytochrome P450 dysfunction induced by polymicrobial sepsis. *Eur. J. Pharmacol*. 2006. Vol. 534. P. 202-209.
55. Fisher B.J., Seropian I.M., Kraskauskas D., Thakkar J.N., Voelkel N.F., Fowler A.A., III, Natarajan R. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2011. Vol. 39. P. 1454-1460.
56. Fisher B.J., Kraskauskas D., Martin E.J., Farkas D., Wegelin J.A., Brophy D., Ward K.R., Voelkel N.F., Fowler A.A., III, Natarajan R. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2012. Vol. 303. P. 20-32.
57. Gaut J.P., Belaaouaj A., Byun J., Roberts L.J., Maeda N., Frei B., Heinecke J.W. Vitamin C fails to protect amino acids and lipids from oxidation during acute inflammation. *Free Radic. Biol. Med*. 2006. Vol. 40. P. 1494-1501.

58. Pleiner J., Schaller G., Mittermayer F., Marsik C., MacAllister R.J., Kapiotis S., Ziegler S., Ferlitsch A., Wolzt M. Intra-arterial vitamin C prevents endothelial dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 197. P. 383-391.

59. Pleiner J., Mittermayer F., Schaller G., MacAllister R.J., Wolzt M. High doses of vitamin C reverse *Escherichia coli* endotoxin-induced hyporeactivity to acetylcholine in the human forearm. *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 1460-1464.

60. Pleiner J., Mittermayer F., Schaller G., Marsik C., MacAllister R.J., Wolzt M. Inflammation-induced vasoconstrictor hyporeactivity is caused by oxidative stress. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. P. 1656-1662.

61. Mathew S.T., Patel J., Joseph S. Atrial fibrillation: mechanistic insights and treatment options. *Eur. J. Intern. Med.* 2009. Vol. 20. P. 672-681.

62. Attaran S., Shaw M., Bond L., Pullan M.D., Fabri B.M. A comparison of outcome in patients with preoperative atrial fibrillation and patients in sinus rhythm. *Ann. Thorac. Surg.* 2011. Vol. 92. P. 1391-1395.

63. Collier B.R., Giladi A., Dossett L.A., Dyer L., Fleming S.B., Cotton B.A. Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2008. Vol. 32. P. 384-388.

64. Nathens A.B., Neff M.J., Jurkovich G.J., Klotz P., Farver K., Ruzinski J.T., Radella F., Garcia I., Maier R.V.

Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.* 2002. Vol. 236. P. 814-822.

65. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017. Vol. 151. P. 1229-1238.

66. Oudemans van Straaten H.M., Spoelstra de Man A.M., de Waard M.C. Vitamin C revisited. *Crit. Care*. 2014. Vol. 18(4). P. 460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.

67. Fowler A.A. III, Syed A.A., Knowlson S. et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J. Transl. Med.* 2014. 12. P. 32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.

68. 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.

69. Zabet M.H., Mohammadi M., Ramezani M., Khalili H. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J. Res. Pharm. Pract.* 2016. Vol. 5. P. 94-100.

70. Buehner M., Pamplin J., Studer L. et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation. *J. Burn. Care Res.* 2016. Vol. 37. P. 374-379.

Получено 17.02.2019 ■

Літовченко А.М.¹, Олійник Г.А.², Літовченко Є.Ю.¹

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Наукове обґрунтування застосування аскорбінової кислоти у хворих з термічною травмою

Резюме. Незважаючи на значні успіхи останніх років, летальність при тяжкій термічній травмі залишається високою. Не існує ідеального протоколу проведення інфузійної терапії у тяжких опікових хворих, і дослідження показали, що пацієнти часто отримують більшу кількість рідини, ніж потрібно. Велика частка постраждалих з обширними опіками гине в результаті сепсису і пов'язаної з ним поліорганної недостатності. В даний час відбувається пошук шляхів щодо поліпшення результатів лікування даної категорії хворих на стадії як опікового шоку, так і септичних ускладнень. Шукаються шляхи профілактики сепсису і поліорганної не-

достатності. В роботі проведений аналіз літератури щодо застосування аскорбінової кислоти як на стадії опікового шоку, так і в більш пізніх періодах опікової хвороби. Показана і обґрунтована користь призначення великої кількості вітаміну С в профілактиці гіпергідратації, повзучості рідини, зниженні капілярного витоку і пов'язаних з ними ускладнень, прискоренні загоєння опікових ран, а також у профілактиці та поліпшенні результатів лікування сепсису у хворих з термічними ураженнями.

Ключові слова: аскорбінова кислота; опіки; опіковий шок; сепсис; інфузійна терапія

A.N. Lytovchenko¹, H.A. Oleinyk², Ye.Yu. Lytovchenko¹

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Scientific evidence for ascorbic acid usage in burn patients

Abstract. Despite significant advances in recent years, mortality due to severe thermal injury remains high. There is no ideal protocol for resuscitation in severe burn patients, and researches have shown that patients often receive more fluid than required. A significant proportion of victims with extensive burns die from sepsis and multiple organ failure. Currently, there is a search for ways to improve the results of treatment of this category of patients, both at the stage of burn shock and at the stage of septic complications. Ways to prevent sepsis and multiple organ failure are being sought.

This article analyzes the literature data on the use of ascorbic acid, both in burn shock and at later stages of burn disease. The benefits of prescribing large amounts of vitamin C have been shown and justified in preventing overhydration, fluid creep, reducing capillary leakage and related complications, accelerating the healing of burn wounds, and in preventing and improving the results of treatment of sepsis in burn patients.

Keywords: ascorbic acid; burns; burn shock; sepsis; fluid resuscitation