

Д.Б. Демин, М.С. Фуныгин

**РОЛЬ МАССИВНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ  
В ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ ПАНКРЕОНЕКРОЗА***Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург)*

*В условиях острого панкреатита определена эффективность применения аскорбиновой кислоты в дозе 2000 мг в сутки путем изучения в динамике уровней молочной кислоты, аскорбиновой кислоты, продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов. Показано, что применение аскорбиновой кислоты в указанной дозировке позволяет снизить проявления кислородной недостаточности, выраженность свободно-радикальных процессов с двукратным уменьшением летальности и трехкратным снижением инфицированных форм панкреонекроза, что свидетельствует об эффективности высоких доз аскорбиновой кислоты в комплексном лечении острого панкреатита.*

**Ключевые слова:** острый панкреатит, окислительный стресс, аскорбиновая кислота

**THE ROLE OF MASSIVE ANTIOXIDANT THERAPY  
IN THE PREVENTION OF INFECTION OF PANCREATIC NECROSIS**

D.B. Demin, M.S. Funygin

*Orenburg State Medical Academy, Orenburg*

*Combining the analysis of the dynamics of the level of lactic acid, ascorbic acid, lipid peroxidation products — diene conjugates and TBA-active products, the efficacy of ascorbic acid in a dose of 2000 mg per day in a complex treatment of the acute pancreatitis was defined. The use of ascorbic acid in the specified dosage can reduce the oxygen deficiency manifestations, severity of free-radical processes with a double decrease in mortality and a triple reduction of infected forms of the pancreatic necrosis, so that the effectiveness of high doses of ascorbic acid in the treatment of the acute pancreatitis was indicated.*

**Key words:** acute pancreatitis, oxidative stress, ascorbic acid

**ВВЕДЕНИЕ**

Острый панкреатит остается актуальной проблемой ургентной хирургии с сохраняющейся при деструктивных формах летальностью 40 — 70 % [2]. Окончательно не выяснены механизмы патогенеза острого панкреатита, актуальны вопросы лечения данной патологии [9].

Лечение острого панкреатита преследует две стратегические цели: остановка развития деструкции и проведение заболевания по асептическому пути. Своевременное (в течение первых суток с момента заболевания) и адекватное многокомпонентное лечение позволяет в ряде случаев прервать прогрессирование процесса и добиться феномена обрыва [2], в противном случае острый панкреатит становится проблемой, в большом проценте случаев требующей хирургической санации.

Исследованиями последних лет показано, что окислительный стресс является одним из ключевых патогенетических моментов в развитии острого панкреатита [22], что обуславливает необходимость применения препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, в лечении данной патологии. При остром панкреатите быстро истощаются факторы антиоксидантной системы, прежде всего, аскорбиновая кислота, один из ключевых антиоксидантов плазмы крови [26]. Тяжелый острый панкреатит сопровождается снижением уровня аскорбиновой кислоты в крови в десятки раз [24]. Раннее истощение аскорбиновой кислоты при остром панкреатите прямо коррелирует с его

тяжестью и обуславливает плохой прогноз [10, 22]. К. Tsai et al. [27] полагают, что окислительное напряжение играет центральную роль в прогрессии панкреатита, и имеется четкая зависимость тяжести острого панкреатита от степени истощения антиоксидантных факторов, прежде всего, аскорбиновой кислоты.

Вследствие истощения аскорбиновой кислоты нарушается детоксикационная функция печени из-за нарушения синтеза цитохрома P450 [15]. Показано, что при вирусном гепатите дефицит аскорбиновой кислоты в плазме крови приводит к нарушению антиоксидантной функции печени, и имеется обратная зависимость между уровнем аминотрансфераз и концентрацией аскорбиновой кислоты в плазме крови больных [8]. Дефицит аскорбиновой кислоты при тяжелых воспалительных заболеваниях приводит к угнетению клеточного и гуморального иммунного ответа и фагоцитарной активности нейтрофилов [19]. Происходит снижение антиинфекционной резистентности, в основе которого лежит не только иммунодепрессия, но и ослабление барьерной функции слизистых желудочно-кишечного тракта [5]. Имеется прямая зависимость между степенью дефицита аскорбиновой кислоты и частотой развития осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных [3].

Прогрессирующее истощение содержания аскорбиновой кислоты в крови вследствие усиленного ее потребления и нарушения доставки при

тяжелых заболеваниях, в том числе острого панкреатита, говорит о необходимости введения аскорбиновой кислоты в высоких дозах. В отечественной и преимущественно в зарубежной литературе существует ряд работ, касающихся применения высоких доз аскорбиновой кислоты в эксперименте и клинике. I. Netke et al. [18] в эксперименте на морских свинках показали, что высокие дозы аскорбиновой кислоты (300 мг/сут.) стимулируют антигтоксическую функцию печени. Высокие дозы аскорбиновой кислоты обладают антистрессорным эффектом [12], ингибируют апоптоз [21], обладают иммуностимулирующим эффектом [23], эффективно угнетают липопероксидацию и паралич микроциркуляции при обширных ожогах [17]. J. Pleiner et al. [20] выявили, что высокие дозы аскорбиновой кислоты препятствовали возникновению токсического шока при экспериментальном синдроме системной воспалительной реакции, вызванном внутривенным введением эндотоксинов *E. coli*.

По данным Ю.О. Теселкина с соавт. [7] однократное внутривенное введение 2 г аскорбата человеку приводит через 1 час к повышению антиоксидантной активности плазмы на 77%. Введение пациентам аскорбиновой кислоты в дозе 50 мг/кг препятствует возникновению окислительного напряжения вследствие реперфузионного синдрома при ишемии миокарда [13]. Аскорбиновая кислота в дозе 100 мг/кг предотвращает развитие реперфузионного синдрома при экспериментальной ишемии печени у крыс [25], стимулирует выработку гликозаминогликанов [4]. Парентеральное введение аскорбиновой кислоты 3000 мг/сут. здоровым добровольцам стимулирует выделение окситоцина [12], который, в свою очередь, активирует выработку эндогенного соматостатина [14], фактора подавления панкреатической секреции. T. Yamada et al. [29] эффективно применили внутривенное введение аскорбиновой кислоты 40 мг/кг в сутки в течение 5 недель у пациентов с миодистрофией. Б.А. Айнабекова [1] у 22 пожилых больных, страдающих острой пневмонией, применяла парентеральное введение аскорбиновой кислоты в дозе 2000 мг/сут. Получено достоверное улучшение результатов лечения вследствие купирования антиоксидантной недостаточности.

Имеется единичная работа [28], посвященная применению высоких доз аскорбиновой кислоты (10000 мг в сутки) при остром панкреатите. Авторами показан значительный терапевтический эффект с достоверной положительной антирадикальной и иммунологической динамикой по сравнению с группой пациентов, получавших стандартное лечение.

**Цель работы:** оценить эффективность применения высоких доз аскорбиновой кислоты в лечении острого панкреатита, в том числе в профилактике инфицирования панкреонекроза.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Наблюдались 89 пациентов с подтвержденным острым панкреатитом, поступивших в сроки до 24

часов от начала заболевания с тяжестью острого панкреатита по шкале Glasgow-Imrie (1984) не меньше 2, которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по основным показателям. Пациенты I группы (45 человек) получали стандартную терапию (инфузии, блокаторы панкреатической секреции, спазмолитики, антибиотики, антиоксиданты (аскорбиновая кислота 500 мг/сут. внутривенно)). Пациентам II группы (44 человека) при поступлении и далее ежедневно в течение всего периода лечения дополнительно вводили внутривенно капельно 5% раствор аскорбиновой кислоты в суточной дозе 2000 мг (1000 мг 2 раза в сутки). Из исследования были исключены все больные с посттравматическим острым панкреатитом, пациенты с фульминантными формами панкреонекроза, погибшие в течение 2 суток от момента госпитализации и пациенты, которым была сразу выполнена ранняя лапаротомия в ферментативную фазу панкреонекроза.

Показанием к лапароскопии была перитонеальная симптоматика. Все эндохирургические вмешательства выполнялись в течение трех суток с момента госпитализации. Объем операции — ревизия, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, по показаниям — холецистостомия. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ при парапанкреатических жидкостных скоплениях, в том числе инфицированных, проводились в срок от 10 суток от начала заболевания. Открытые операции (лапаротомия, оментобурсостомия, ретроперитонеостомия) выполнялись при инфицировании панкреатического некроза с признаками массивного поражения.

Помимо рутинных методов лабораторной диагностики у пациентов обеих групп при поступлении до начала лечения, а также на 3, 5, 7, 10, 15-е сутки изучали в плазме крови содержание молочной кислоты (лактата) (маркер активности анаэробного гликолиза), аскорбиновой кислоты, диеновых конъюгатов (один из промежуточных продуктов липопероксидации) и ТБК-активных продуктов (один из конечных продуктов липопероксидации). Определение концентрации диеновых конъюгатов в сыворотке крови проводили по методике И.Д. Стальной [6], уровень ТБК-активных продуктов — набором реактивов для определения ТБК-активных продуктов «ТБК — АГАТ». Определение концентрации аскорбиновой кислоты проводили колориметрическим методом с реактивом Folin (коммерческий), лактата — энзиматическим колориметрическим методом с использованием стандартного набора реагентов Ольвекс Диагностикум (Kat. No: 019.002).

В качестве контроля содержания изучаемых показателей в сыворотке крови были взяты результаты исследований крови 15 практически здоровых людей-доноров в возрасте 27 — 40 лет.

Тяжесть панкреатита определяли по шкале Glasgow-Imrie (1984), индекс тяжести состояния — по шкале SAPS II (1993). Сравнение параметров проводили с использованием t-критерия достоверности по Стьюденту.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Клинические данные представлены в таблице 1. При поступлении в I группе тяжесть острого панкреатита по шкале Glasgow-Imrie составила 2,8, из них у 22 больных (48,9 %) – тяжелый острый панкреатит. Индекс тяжести SAPS II –  $39,7 \pm 2,5$  (прогнозируемая летальность – 23 %). Во II группе тяжесть острого панкреатита – 2,9, из них у 23 больных (52,3 %) – тяжелый острый панкреатит, индекс SAPS II –  $40,0 \pm 3,7$  (прогнозируемая летальность – 25 %).

Общеизвестно, что лактат – маркер кислородной недостаточности, и его накопление в сыворотке крови убедительно свидетельствует о дефиците оксигенации тканей и органов [16]. Содержание лактата (табл. 2) при поступлении в I группе в 2,4 раза выше нормы ( $p < 0,01$ ), во II группе – в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ). Это свидетельствует о дефиците кислорода в тканях, отражающего наличие ишемии вследствие нарушения микроциркуляции. На 3-е

сутки уровень лактата снижается, превышая норму почти в 2 раза ( $p < 0,01$ ) и становится практически одинаковым в обеих группах. Отмечается более выраженная динамика снижения содержания лактата во II группе (на 1,28 единицы) по сравнению с I группой (0,65 единицы), однако, разница показателей недостоверна. Начиная с 5-х суток, в I группе концентрация данного метаболита остается стабильно высокой с превышением нормы в 1,5 – 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), а во II группе она снижается с достоверной разницей по отношению к I группе ( $p < 0,01$ ) практически до нормальных значений.

Концентрация аскорбиновой кислоты (табл. 3) при поступлении практически одинакова в обеих группах и более чем в 2 раза ниже нормы ( $p < 0,01$ ), что говорит об истощении данного антиоксиданта. На 3-е сутки в I группе, несмотря на парентеральное введение аскорбиновой кислоты (500 мг/сут.), ее содержание снижается в 3,4 раза по отношению к норме ( $p < 0,01$ ) и остается примерно на одном

Таблица 1

Клинические данные обследованных больных

Критерии	Группа	
	I группа (n = 45)	II группа (n = 44)
Возраст	$48,4 \pm 3,7$	$48,9 \pm 3,2$
Пол:		
мужчины	25 (55,6 %)	24 (54,5 %)
женщины	20 (44,4 %)	20 (45,5 %)
Тяжесть по шкале Glasgow-Imrie, в т.ч.	$2,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$
тяжелый ОП	22 (48,9 %)	23 (52,3 %)
Тяжесть по SAPS2 с прогнозируемой летальностью	$39,7 \pm 2,5$ (23 %)	$40,0 \pm 3,7$ (25 %)
Подвергнуто оперативному вмешательству, в т.ч.:	40 (88,9 %)	39 (88,6 %)
лапароскопия	12 (26,7 %)	27 (61,4 %)
пункционные вмешательства	3 (6,7 %)	2 (4,5 %)
открытые операции	25 (55,6 %)	8 (18,2 %)
Малоинвазивные операции как окончательный метод (среди оперированных)	15 (22,2 %)	29 (65,9 %)
Проведены консервативно, в т.ч.:	5 (11,1 %)	5 (11,4 %)
феномен обрыва	–	2 (4,5 %)
Развитие панкреонекроза	37 (82,2 %)	34 (77,3 %)
Инфицирование панкреонекроза	25 (55,6 %)	10 (22,7 %)
Летальность	13 (28,9 %)	7 (15,9 %)

Таблица 2

Динамика уровня молочной кислоты (ммоль/л) в сыворотке крови пациентов

	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
I группа n = 45	$3,58 \pm 0,25$ (241,9 %) n = 45	$2,93 \pm 0,08$ (197,8 %) n = 45	$2,56 \pm 0,22$ (172,9 %) n = 45	$2,68 \pm 0,28$ (181,1 %) n = 44	$2,18 \pm 0,15$ (147,3 %) n = 42	$2,6 \pm 0,06$ (175,7 %) n = 39
II группа n = 44	$3,92 \pm 0,4$ (264,9 %) n = 44	$2,64 \pm 0,2$ (178,4 %) n = 44	$1,42 \pm 0,2^*$ (95,9 %) n = 44	$1,23 \pm 0,18^*$ (83,1 %) n = 43	$1,57 \pm 0,1^*$ (106,1 %) n = 42	$1,5 \pm 0,09^*$ (101,4 %) n = 41
Норма n = 15	$1,48 \pm 0,13$	$1,48 \pm 0,13$	$1,48 \pm 0,13$	$1,48 \pm 0,13$	$1,48 \pm 0,13$	$1,48 \pm 0,13$

**Примечание:** здесь и далее: жирный шрифт – значение достоверно отличается от нормы; в скобках указано процентное отношение к норме; \* – разница достоверна по сравнению с соответствующим показателем в I группе.

уровне с незначительным повышением на 10 суток. Во II группе начиная с 3-х суток содержание аскорбиновой кислоты достоверно ( $p < 0,01$ ) превышает в 2–2,5 раза соответствующие показатели I группы, оставаясь, однако, на 30–40 % ниже нормы ( $p < 0,01, p < 0,05$ ).

Об активации окислительного стресса можно судить по нарастанию хотя бы одного из продуктов липопероксидации. Из многочисленных методов изучения оксидантных процессов наибольшее распространение получили методы определения диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов в сыворотке крови. Как и многие другие, они имеют недостатки, однако, весьма многочисленные публикации свидетельствуют о довольно большой информативности этих маркеров.

Уровень диеновых конъюгатов (табл. 4) при поступлении в I группе превышает норму в 8 раз, а во II – в 13 раз ( $p < 0,01$ ). Далее в I группе отмечается прогрессирующий рост концентрации данного метаболита с превышением нормы в 10–23 раза. Во II группе картина обратная – постепенное снижение, с разницей в 2–3 раза, начиная с 5 суток, по отношению к I группе, однако норма превышена в 4–9 раз.

Содержание ТБК-активных продуктов (табл. 5) при поступлении в обеих группах почти не различается и превышает норму в 3,2–3,5 раза ( $p < 0,01$ ).

Начиная с 3-х суток, как и в предыдущих случаях, проявляются «ножницы» в виде роста уровня данного метаболита с превышением нормальных значений в 3,5–6 раз в I группе и постепенного снижения почти до нормы к 10-м суткам во II группе.

Анализ полученных результатов подтверждает факт выраженной системной «ишемизации» при остром панкреатите, что сопровождается прогрессирующим повышением уровня лактата в сыворотке крови. Ишемия ткани поджелудочной железы сопровождается активацией липопероксидации в виде повышения уровня диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов на всех сроках наблюдения. Свободнорадикальный каскад вызывает массивное потребление аскорбиновой кислоты, одного из ведущих неферментных антиоксидантов плазмы крови, что характеризуется прогрессирующим снижением ее уровня в плазме крови, несмотря на парентеральное введение аскорбиновой кислоты. При применении аскорбиновой кислоты в дозе 2000 мг/сут. повышение уровня лактата выражено значительно слабее. Активность окислительного стресса в данной группе пациентов достоверно ниже, а исходно низкий уровень аскорбиновой кислоты постепенно возрастает.

При сопоставлении клинических данных с лабораторными результатами отмечается прямая корреляция (табл. 1). Прогрессирование процесса

Таблица 3

Динамика уровня аскорбиновой кислоты (мг/%) в сыворотке крови пациентов

	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
I группа n = 45	1,52 ± 0,25 (44,7 %) n = 45	1 ± 0,12 (29,4 %) n = 45	1,23 ± 0,18 (36,2 %) n = 45	1,03 ± 0,15 (30,3 %) n = 44	1,31 ± 0,23 (38,5 %) n = 42	0,75 ± 0,01 (22,1 %) n = 39
II группа n = 44	1,61 ± 0,33 (47,4 %) n = 44	2,44 ± 0,19* (71,8 %) n = 44	2,17 ± 0,19* (63,8 %) n = 44	1,98 ± 0,21* (58,2 %) n = 43	2,17 ± 0,31* (63,8 %) n = 42	2,43 ± 0,25* (71,5 %) n = 41
Норма n = 15	3,4 ± 0,29	3,4 ± 0,29	3,4 ± 0,29	3,4 ± 0,29	3,4 ± 0,29	3,4 ± 0,29

Таблица 4

Динамика уровня диеновых конъюгатов (ед. активности) в сыворотке крови пациентов

	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
I группа n = 45	8,09 ± 0,91 (793,1 %) n = 45	10,9 ± 0,68 (1068,6 %) n = 45	16,5 ± 1,44 (1617,6 %) n = 45	23,6 ± 2,46 (2313,7 %) n = 44	20,9 ± 1,72 (2049 %) n = 42	19,7 ± 0,98 (1931,4 %) n = 39
II группа n = 44	13,31 ± 1,8* (1304,9 %) n = 44	11,97 ± 1,7 (1173,5 %) n = 44	9,07 ± 0,9* (889,2 %) n = 44	8,94 ± 0,5* (876,5 %) n = 43	5,83 ± 0,7* (571,6 %) n = 42	4,37 ± 0,2* (428,4 %) n = 41
Норма n = 15	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14	1,02 ± 0,14

Таблица 5

Динамика уровня ТБК-активных продуктов (мкмоль/л) в сыворотке крови пациентов

	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
I группа n = 45	7,89 ± 0,49 (352,2 %) n = 45	12,2 ± 2,83 (544,6 %) n = 45	8,03 ± 0,69 (358,5 %) n = 45	13,8 ± 2,28 (616,1 %) n = 44	13,2 ± 1,06 (589,3 %) n = 42	4,92 ± 0,31 (219,6 %) n = 39
II группа n = 44	7,27 ± 0,43 (324,6 %) n = 44	9,47 ± 0,94 (422,8 %) n = 44	9,07 ± 0,89 (404,9 %) n = 44	8,94 ± 0,54* (399,1 %) n = 43	5,83 ± 0,37* (260,3 %) n = 42	4,37 ± 0,24 (195,1 %) n = 41
Норма n = 15	2,24 ± 0,1	2,24 ± 0,1	2,24 ± 0,1	2,24 ± 0,1	2,24 ± 0,1	2,24 ± 0,1

явилось показанием к лапароскопии у 35 больных каждой группы. В I группе у 32 (71,1 %) больных выявлен панкреонекроз, у 3 (6,7 %) — отечный острый панкреатит. Во II группе — соответственно у 30 (68,2 %) и 5 (11,4 %). После вмешательства все больные получали стандартное лечение, больным с панкреонекрозом проводился проточный лаваж сальниковой сумки. В I группе лапаротомия выполнена у 25 человек (55,6 %). Срок операции — от 7 до 23 суток с момента лапароскопии, показание — инфицирование некроза. Летальный исход у 13 (28,9 %) пациентов с распространенным панкреонекрозом, всем выполнена лапаротомия. Причина смерти — панкреатогенный сепсис. Во II группе лапаротомия выполнена у 8 больных (5 %) в связи с инфицированием распространенного панкреонекроза, 7 пациентов (15,9 %) погибли по той же причине. У 2 пациентов II группы (4,5 %), поступивших в течение 12 часов от начала заболевания с выраженной клиникой острого панкреатита, наблюдался «феномен обрыва». Из числа пациентов, лечившихся консервативно, парапанкреатические жидкостные скопления больших размеров сформировались у 3 (6,7 %) больных I группы, в том числе 2 инфицированные, во II группе — у 2 пациентов. Данные образования были пункционно дренированы под контролем УЗИ, осложнений не было.

В I группе панкреонекроз развился у 37 человек (82,2 %), в том числе у 27 (60 %) — инфицированный, во II группе — у 34 (77,3 %), в том числе у 8 (18,2 %) — инфицированный. Летальность в I группе — 28,9 %, во II группе — 15,9 %.

Известно, что инфицирование панкреатического некроза является решающим фактором, определяющим дальнейшее течение острого панкреатита. Даже при наличии распространенного некроза летальность низка до тех пор, пока некроз остается стерильным, а риск инфицирования прямо зависит от объема некроза [11]. То есть начатая на досуточном сроке заболевания массивная антиоксидантная терапия препятствует развитию деструкции, тем самым уменьшая риск инфицирования участков панкреонекроза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый панкреатит характеризуется выраженной активацией анаэробного гликолиза, что отражает прогрессирующую панкреатическую и системную ишемию. Нарастает содержание продуктов липопероксидации, свидетельствующее об активации окислительного стресса. Вследствие этого происходит массивное потребление аскорбиновой кислоты, ведущего неферментного антиоксиданта плазмы крови, что проявляется прогрессирующим снижением ее содержания. Введение аскорбиновой кислоты в дозе 2000 мг/сут. снижает выраженность ишемических процессов в ткани поджелудочной железы, уменьшаются проявления окислительного стресса, менее выражено истощение уровня аскорбиновой кислоты.

Применение высоких доз аскорбиновой кислоты в комплексном лечении острого панкреатита привело к двукратному снижению летальности и трехкратному снижению количества инфицированных форм панкреонекроза, что свидетельствует об эффективности данного метода при включении его в базисную терапию заболевания на досуточном сроке.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Айнабекова Б.А., Аскарлова К.М. Сравнительная оценка различных схем антиоксидантной терапии у больных пневмонией пожилого возраста // Клиническая геронтология. — 2001. — Т. 7, № 7. — С. 230—235.
2. Вашетко Р.В. и др. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. — СПб.: Питер, 2000. — 320 с.
3. Горожанская Э.Г., Громова Е.Г., Свиридова С.П. Роль аскорбиновой кислоты в комплексе предоперационной подготовки онкологических больных // Вопросы онкологии. — 1989. — Т. 35, № 4. — С. 436—441.
4. Ерофеева О.Е. Влияние больших доз аскорбиновой кислоты на содержание гликозаминогликанов и глюкуронидных конъюгатов в печени крыс // Вестник РГМУ. — 2003. — № 2 (28). — С. 166.
5. Радбиль О.С. Фармакотерапия в гастроэнтерологии: Справочник. — М.: Медицина, 1991. — 416 с.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // В кн.: Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 63—64.
7. Теселкин Ю.О. и др. Определение антиоксидантной активности плазмы крови с помощью системы гемоглобин-пероксид водорода-люминол // Вопр. мед. химии. — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 70—75.
8. Челак Е.М., Стрелецкая Э.И. О зависимости функционального состояния печени больных хроническими гепатитами и циррозами печени от обеспеченности организма аскорбиновой кислотой // В кн. Болезни печени и желчевыводящих путей. — Кишинев: Штиница, 1980. — С. 74—79.
9. Ярема И.В., Колобов С.В., Шевченко В.П. Аутоиммунный панкреатит. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 208 с.
10. Bonham M.J. et al. Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis // Br. J. Surg. — 1999. — Vol. 86 (10). — P. 1296—1301.
11. Bradley E.L., Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis // Am. J. Surg. — 1991. — Vol. 161. — P. 19—25.
12. Brody S., Preut R., Schommer K., Schurmeyer T.H. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress // Psychopharmacology (Berl). — 2002. — Vol. 159 (3). — P. 319—324.

13. Demirag K. et al. The protective effects of high dose ascorbic acid and diltiazem on myocardial ischaemia-reperfusion injury // Middle East J. Anesthesiol. – 2001. – Vol. 16 (1). – P. 67–79.
14. Franci C.R., Anselmo-Franci J.A., Kozlowski G.P., McCann S.M. Actions of endogenous vasopressin and oxytocin on anterior pituitary hormone secretion // Neuroendocrinology. – 1993. – Vol. 57 (4). – P. 693–699.
15. Kabrt J., Ocenaskova J., Klein O., Pribyl T. Acute and chronic vitamin C deficiency in guinea-pigs: its effect on ceruloplasmin and cytochrome P 450 and b5 levels // Physiol. Bohemoslov. – 1982. – Vol. 31 (3). – P. 249–254.
16. Kruse J.A., Zaidi S.A., Carlson R.W. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 83. – P. 77–82.
17. Matsuda T. et al. The effects of high-dose vitamin C therapy on postburn lipid peroxidation // J. Burn. Care. Rehabil. – 1993. – Vol. 14 (6). – P. 624–629.
18. Netke S.P., Roomi M.W., Tsao C., Niedzwiecki A. Ascorbic acid protects guinea pigs from acute aflatoxin toxicity // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1997. – Vol. 143 (2). – P. 429–435.
19. Pavelic K., Balti V., Spaventi S. Artificial reversion of acute myeloid leukemia cells into normal phenotype // International Journal of Biochemistry. – 1990. – Vol. 22 (5). – P. 533–538.
20. Pleiner J., Mittermayer F., Schaller G. et al. Inflammation-induced vasoconstrictor hyporeactivity is caused by oxidative stress // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 42 (9). – P. 1656–1662.
21. Rössig L. et al. Vitamin C Inhibits Endothelial Cell Apoptosis in Congestive Heart Failure // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2182–2187.
22. Roth E., Manhart N., Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. – 2004. – Vol. 7 (2). – P. 161–168.
23. Sahoo P.K., Mukherjee S.C. Immunomodulation by dietary vitamin C in healthy and aflatoxin B1-induced immunocompromised rohu (Labeo rohita) // Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 26 (1). – P. 65–76.
24. Scott P. et al. Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. // Br. J. Surg. – 1993. – Vol. 80 (6). – P. 750–754.
25. Seo M.Y., Lee S.M. Protective effect of low dose of ascorbic acid on hepatobiliary function in hepatic ischemia/reperfusion in rats // J. Hepatol. – 2002. – Vol. 36 (1). – P. 72–77.
26. Sweiry J.H., Mann G.E. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – N 219. – P. 10–15.
27. Tsai K. et al. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis // Gut. – 1998. – Vol. 42 (6). – P. 850–855.
28. Wei-Dong Du et al. Therapeutic efficacy of high-dose vitamin C on acute pancreatitis and its potential mechanisms // World J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 9 (11). – P. 2565–2569.
29. Yamada T. et al. High-dose vitamin C therapy for inclusion body myositis // Fukuoka Igaku Zasshi. – 2001. – Vol. 92 (4). – P. 99–104.

#### Сведения об авторах

**Демин Дмитрий Борисович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии Оренбургской государственной медицинской академии (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6; тел.: 8 (3532) 75-67-22; e-mail: demindb@esoo.ru)

**Фуныгин Максим Сергеевич** – аспирант кафедры факультетской хирургии Оренбургской государственной медицинской академии (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6; тел.: 8 (3532) 75-67-22)