

ДЕФИЦИТ ТИАМИНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В. В. ЛОМИВОРОТОВ, М. Н. ДЕРЯГИН, М. Н. АБУБАКИРОВ, Е. В. ФОМИНСКИЙ, В. А. НЕПОМНЯЩИХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

Уровень тиамина у больных в критическом состоянии может быть снижен из-за потери жидкости, нарушения питания, повышенного метаболизма. Дефицит тиамина сопровождается снижением аэробного метаболизма, увеличением уровня лактата и гипотензией. В настоящее время нет четких доказательств того, что все больные в критическом состоянии имеют недостаточность тиамина и риск развития тиамин-дефицитных осложнений. Тем не менее существует определенная связь между развитием дефицита тиамина и ухудшением состояния больных, хотя это нуждается в дальнейшем подтверждении. Терапевтический эффект лечения тиамином до сих пор обсуждается с отсутствием консенсуса в отношении групп пациентов, доз тиамина и продолжительности лечения. Для успешной диагностики и прогнозирования клинических исходов, связанных с дефицитом тиамина, необходимы стандартизация методов оценки тиамина и принятие референсного аналитического метода.

Ключевые слова: дефицит тиамина, больные в критическом состоянии, пируватдегидрогеназа, лактат, ацидоз, септический шок, сердечная недостаточность

Для цитирования: Ломиворотов В. В., Дерягин М. Н., Абубакиров М. Н., Фоминский Е. В., Непомнящих В. А. Дефицит тиамина и его коррекция при критических состояниях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 73-81. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81

THIAMINE DEFICIENCY AND ITS MANAGEMENT IN CRITICAL STATES

V. V. LOMIVOROTOV, M. N. DERYAGIN, M. N. ABUBAKIROV, E. V. FOMINSKIY, V. A. NEPOMNYASCHIKH

E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

The level of thiamine in critically ill patients can be low due to the loss of fluid, nutrition disorders and increased metabolism. The deficiency of thiamine is associated with reduction of respiratory metabolism, increase in lactate level and hypotension. At present, there are no clear evidence that all critically ill patients suffer from thiamine deficiency and face the risk to develop complications associated with thiamine deficiency. However, there is a certain correlation between progressing of thiamine deficiency and deterioration of the patient's state, though it is to be proved. The efficiency of treatment with thiamine is still being discussed since there is no consensus about the group of patients to be treated, thiamine doses and duration of treatment. For successful diagnostics and prediction of clinical outcomes related to thiamine deficiency, it is necessary to adopt standard methods for thiamine tests and the reference analytic method.

Key words: thiamine deficiency, critically ill patients, pyruvate dehydrogenase, lactate, acidosis, septic shock, cardiac failure

For citations: Lomivorotov V. V., Deryagin M. N., Abubakirov M. N., Fominskiy E. V., Nepomnyaschikh V. A. Thiamine deficiency and its management in critical states. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 5, P. 73-81. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-5-73-81

Актуальность и современное состояние проблемы. Критическое состояние больных связано с риском развития дефицита тиамина (ДТ), являющегося коферментом ферментов митохондриального окисления глюкозы. Недостаточность тиамина проявляется лактоацидозом и гипотензией, связанными с замедлением окислительного декарбоксилирования пирувата, накоплением промежуточных метаболитов и уменьшением синтеза внутриклеточного аденозинтрифосфата. Логично предположить, что ДТ у больных в критическом состоянии может существенно ухудшить симптомы уже существующего критического состояния. Доказано, что к факторам, увеличивающим риск развития ДТ у больных в критическом состоянии, относятся диуретик-индуцированная экскреция тиамина с мочой, тяжелая форма сердечной недостаточности (СН), повышенный основной обмен и нарушение питания. Распространенность ДТ при критических состояниях колеблется в широком диапазоне – от 3 до 91%, что обусловлено различием обследуемых больных и методов определения тиамина. Ухудшение состояния больных в критическом состоянии как следствие ДТ трудно диагностируется, а эффектив-

ность заместительного лечения тиамином до конца не установлена. Отмечено, что ДТ у больных в критическом состоянии ассоциируется с плохим прогнозом, однако в некоторых исследованиях эта закономерность не выявлена. Целью данного обзора является оценка значимости ДТ и его возможной коррекции у больных в критическом состоянии.

Химические свойства и биохимические функции тиамина. Тиамин был открыт Х. Эйкманом (Нобелевская премия в 1929 г.), он является первым витамином группы В, который упоминается как витамин В₁. Это водорастворимый витамин, который не синтезируется в организме человека и является незаменимым в клеточном метаболизме [49]. Витамин В₁ присутствует в виде свободного тиамина и различных фосфорилированных форм: тиаминмонофосфата, тиаминпирифосфата (ТПФ) и тиаминтрифосфата. ТПФ локализуется внутриклеточно и является наиболее активной формой этого витамина, концентрация которого отражает общий уровень тиамина в организме [49, 33]. Наибольшее содержание ТПФ найдено в эритроцитах, составляющее 80% от его общего пула в организме [28]. ТПФ является коферментом важнейших

ферментов углеводного обмена: пируватдегидрогеназы (ПДГ), 2-оксоглутаратдегидрогеназы, дегидрогеназы кетокислот с разветвленной боковой цепью и транскетолазы [13, 38].

ТПФ-зависимая пируватдегидрогеназа принимает участие в окислительном декарбоксилировании пирувата с образованием ацетил-КоА, который окисляется в цикле Кребса до CO_2 и H_2O с образованием молекул аденизотрифосфата (АТФ) [13, 29]. Другой ТПФ-зависимый фермент – 2-оксоглутаратдегидрогеназа, катализирующая окислительное декарбоксилирование 2-оксоглутаровой кислоты с образованием янтарной кислоты, играющей важную роль в цикле Кребса [20]. Кроме того, ТПФ принимает участие в окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот с разветвленным углеродным скелетом. Транскетолаза, в состав которой входит ТПФ-фермент пентозофосфатного цикла окисления углеводов, является основным источником восстановленного НАДФН и рибозо-5-фосфата [13, 20, 29].

Витамин B_1 в форме свободного тиамин и тиаминмонофосфата активно транспортируется в центральную и периферическую нервную систему, где участвует в поддержании градиентов натрия и калия, необходимых для проведения нервных импульсов [43, 49].

Тиамин содержится главным образом в сырых продуктах, где его содержание относительно невелико [20]. В кишечнике под действием фосфатазы эфиры тиамин дефосфорилируются. Имея высокие концентрации, свободный тиамин пассивно абсорбируется в тонкой кишке. При низком содержании в рационе осуществляется активное поглощение тиамин [20, 23]. Максимальное поглощение тиамин в тонкой кишке составляет 5 мг в сутки [4]. Тиамин транспортируется портальной кровью в печень, где фосфорилируется до ТПФ, который поступает в эритроциты диффузным способом [33]. Общее содержание витамина B_1 в организме составляет примерно 30 мг, из них 80% – в виде ТПФ, 20% – в виде моно- и трифосфата. Большое количество витамина B_1 содержится в скелетных мышцах, сердце, печени, почках и головном мозге [23, 49]. Период полувыведения тиамин составляет 9–18 дней. Витамин B_1 выводится с мочой. Поскольку тиамин не связан с белками, он легко фильтруется в клубочках. Экскреция тиамин происходит в дистальном отделе нефрона. Чем выше скорость диуреза, тем большее количество тиамин выделится [43, 49]. Поэтому любые факторы, увеличивающие диурез, повышают экскрецию тиамин и могут predispose к его дефициту [48]. Тиамин имеет высокую скорость метаболизма в организме, поэтому требует постоянного пополнения запасов с помощью диеты. Напротив, при полном удовлетворении потребностей организма избыток тиамин устраняется почечной экскрецией [43].

ДТ может возникать через 2 нед. после прекращения его поступления и проявляется специфиче-

скими симптомами, связанными с замедлением окислительного декарбоксилирования пирувата, накоплением промежуточных метаболитов и снижением активности транскетолазы в эритроцитах, печени, сердце [20, 43]. В условиях ДТ его содержание быстро снижается во всех тканях, кроме головного мозга. Уменьшение уровня ТПФ в эритроцитах соответствует снижению этого кофермента в других тканях [13, 49]. Параллельно с развитием ДТ его экскреция с мочой падает до нуля с целью поддержания эндогенных запасов.

Синдромы, связанные с недостаточностью тиамин. ДТ может привести к двум различным заболеваниям: сухая и влажная формы берибери. Сухое берибери связано с нарушением центральной и периферической нервной системы, тогда как влажное берибери проявляется поражением сердечно-сосудистой системы [8, 19, 39].

Сухое берибери характеризуется полинейропатией с симметричными изменениями сенсорных, двигательных и рефлекторных функций. Другим проявлением поражения нервной системы является синдром Вернике – Корсакова, который представляет классическую триаду, включающую спутанность сознания, атаксию и глазодвигательные аномалии [19]. Вероятный патогенез влажного берибери – истощение АТФ в кардиомиоцитах и увеличение образования в миокарде аденозина [6, 39]. Уменьшение АТФ вызывает ослабление сократительной функции миокарда, что в конечном итоге приводит к СН. Снижение синтеза АТФ в кардиомиоцитах вызывает увеличение аденозинмонофосфата, который превращается в аденозин. Накопление аденозина в кардиомиоцитах приводит к его выходу в плазму с последующей системной вазодилатацией [15]. Тиамин является коферментом митохондриального окисления глюкозы. ДТ, вызывая блокаду превращения пирувата в ацетил-КоА, снижает образование АТФ и вызывает клеточный ацидоз с повышением уровня свободных жирных кислот [6, 13, 43]. Отсутствие АТФ заставляет организм активировать гликолиз и мобилизовать жировые ресурсы. Накопление пирувата вследствие замедления трансформации в ацетил-КоА и усиленного гликолиза приводит к превращению пирувата в лактат и развитию лактоацидоза [13, 37, 43]. Данные биохимические процессы приводят к патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы. Повышается конечное-диастолическое давление в правом и левом желудочке с увеличением потребления кислорода [6, 27]. Снижается периферическое сосудистое сопротивление, что сопровождается артериовенозным шунтированием крови, увеличением сердечного выброса и венозной недостаточностью [19].

Клинически влажная форма берибери проявляется системной вазодилатацией, СН с высоким или низким сердечным выбросом (чаще первый), лактоацидозом, задержкой натрия и воды, отеками [6, 49].

Опасной для жизни формой ДТ является Шошин берибери (Shoshin beriberi). Это редко встречающа-

яся форма влажной берибери может стремительно развиваться, провоцируя сердечно-сосудистый коллапс, тахикардию, полиорганную недостаточность и тяжелый лактоацидоз. При отсутствии лечения смерть происходит в течение нескольких часов [32]. Тем не менее после внутривенного введения тиамин восстанавливается быстро и полностью [12].

До недавнего времени ДТ считался заболеванием, имеющим историческое значение. Однако результаты последних исследований свидетельствуют, что определенные группы населения по-прежнему подвержены высокому риску развития авитаминоза В₁ [23]. Характерно, что, несмотря на разнообразие продуктов с высоким содержанием тиамин, дефицит-тиаминовые состояния нередко присутствуют в современных западных странах [41, 46]. Важными факторами, способствующими ДТ, являются несбалансированное питание (гидрокарбонатная диета), повышенные потери, нарушение абсорбции, алкоголизм, возобновление питания после голодания [26, 41]. Установлено, что пожилой возраст, коморбидные состояния, включая сердечную и печеночную дисфункцию, бариатрическую хирургию, сепсис, травму, могут также приводить к ДТ [24, 33]. Характерно, что все эти состояния распространены у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Пациенты в критическом состоянии часто неподвижны и без сознания, требуют нутритивной поддержки в виде парентерального и энтерального питания. Уровень тиамин у них может быть снижен из-за потери жидкости (диуретики, гемодиализ, гемодиализация), повышенного метаболизма, а также рефидинг-синдрома [10, 11, 28].

Недостаточность тиамин у больных в критическом состоянии. Критическое состояние больных связано с гиперметаболическим статусом и может предполагать развитие ДТ у восприимчивых пациентов [26]. Как правило, клиницисты не диагностируют у больных в критическом состоянии ДТ в качестве причины метаболического ацидоза или СН [12]. Характерно, что в некоторых работах ДТ ассоциировался с плохим прогнозом [11, 28], тогда как в других исследованиях эта связь не выявлена [10, 17]. Подобное расхождение результатов может быть объяснено как различными дизайнами исследований и популяцией пациентов, так и различными методами для измерения концентраций тиамин в крови.

Исследование ДТ при критических состояниях не является новым подходом. В 1988 г. А. Cruickshank et al. ретроспективно исследовали тиаминовый статус у 158 пациентов в отделениях интенсивной терапии, требующих нутритивной поддержки. Установлено, что 20% из них имели признаки ДТ с летальностью 72%, летальность в группе больных без ДТ составила 50% [11].

N. Costa et al. в проспективном исследовании 108 больных с септическим шоком оценивали вли-

яние показателей тиамин и оксидативного стресса на госпитальную летальность. Установлено, что частота ДТ была очень высокой, достигая 71,3%, летальность составляла 55% [10]. Представленная распространенность ДТ при септическом шоке превышала данные других исследований [11, 17], в которых сообщалось об инцидентах ДТ лишь в пределах 20%. Однако, несмотря на высокую распространенность, ДТ не оказывал влияния на оксидативный стресс и госпитальную летальность [10].

Как правило, ДТ при критических состояниях связан со специфическими состояниями, включающими метаболический ацидоз, сепсис и септический шок, СН и хирургическое вмешательство, каждое из которых будет обсуждаться ниже.

Метаболический ацидоз. Увеличение уровня лактата крови типично для больных в критическом состоянии. Основными причинами лактоацидоза являются гипоперфузия тканей, неконтролируемая инфекция и печеночная недостаточность. Менее известной причиной является ДТ, в условиях которого пируват не включается в цикл Кребса и конвертируется в молочную кислоту [4, 5, 17]. Имея ограниченные запасы в организме и высокое потребление, уровень тиамин может быстро снижаться у пациентов с неукротимой рвотой, при приеме петлевых диуретиков и нарушении питания. При проведении интенсивной терапии ДТ (как причина лактоацидоза) может быть не диагностирован, а метаболический ацидоз ошибочно принят как симптом сепсиса или тканевой гипоперфузии [2, 36, 37].

M. Donnino et al. в проспективном исследовании 30 больных с септическим шоком установили, что ДТ имел место у 10% септических больных при поступлении в ОРИТ и дополнительно у 10% больных ДТ развился в течение 72 ч. Характерно, что только 1 из 6 больных с ДТ получал тиамин в течение госпитализации, что было обусловлено отсутствием клинической диагностики. Исследуя влияние концентрации тиамин на показатели кислотно-основного обмена, авторы не обнаружили статистически значимой зависимости между уровнем тиамин и лактата. Однако после исключения из общей группы пациентов с аномальными печеночными пробами установлена отрицательная зависимость между концентрациями тиамин и молочной кислоты ($r = -0,53, p = 0,01$). Это свидетельствовало о том, что ДТ может приводить к увеличению синтеза лактата у пациентов с сепсисом [17].

A. Moskowitz et al. в небольшом проспективном исследовании показали высокую распространенность ДТ у пациентов с диабетическим кетоацидозом [36]. Характерно, что больные с ДТ имели более выраженный метаболический ацидоз, а между уровнем тиамин плазмы и лактатом была выявлена отрицательная корреляция ($r = -0,56, p = 0,002$). Помимо этих исследований, в литературе имеется несколько кратких сообщений о лактоацидозе как следствии ДТ. В большинстве случаев клиническое

состояние пациентов улучшалось после назначения тиамин [2, 37].

Сепсис и септический шок. ДТ широко распространен у пациентов с септическим шоком, варьируя от 20 до 71,3% в зависимости от величины порогового значения, принятого для определения недостаточности тиамин [10, 16, 17].

М. Donnino et al. (2016), исходя из предположения ДТ при септическом шоке, провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для подтверждения гипотезы, что введение тиамин приведет к снижению уровня лактата [16]. В исследовании было включено 88 пациентов с признаками септического шока и повышением уровня лактата более 3 ммоль/л. Из них 28 (35%) больных имели ДТ. Пациентам назначали 200 мг тиамин или плацебо дважды в день в течение 7 дней. Концентрации тиамин и лактата в плазме определяли перед введением тиамин и через 6, 12 и 24 ч после этого. Показатели тиамин измеряли с помощью метода жидкостной хроматографии, а ДТ определяли как уровень в плазме 7 нмоль/л или менее. Авторы не смогли обнаружить разницы в концентрациях лактата через 24 ч между группами тиамин и плацебо [2,5 (1,5–3,4) против 2,6 (1,6–5,1) ммоль/л, $p = 0,4$], хотя снижение уровня лактата от исходного через 24 ч было выше в группе с тиамином ($p = 0,048$). Существенных различий в показателях SOFA, смертности и продолжительности пребывания в ОРИТ между группой тиамин и плацебо не выявлено. Полученные результаты не являются неожиданными, поскольку сомнительно, что введение тиамин будет иметь исключительный эффект при тяжелом сепсисе с множеством выраженных биохимических отклонений. Тем не менее среди 28 пациентов с ДТ в подгруппе больных, получавших тиамин ($n = 15$), уровень лактата через 24 ч был ниже по сравнению с плацебо ($n = 13$) [2,1 (1,4–2,5) против 3,1 (1,9–8,3) ммоль/л, $p = 0,03$]. Кроме того, только 7% пациентов в группе с тиамином имели концентрацию лактата ≥ 4 ммоль/л по сравнению с 38% в группе плацебо ($p = 0,07$). Внутригоспитальная смертность была выше в группе плацебо, однако она была статистически незначимой (46% против 13%, $p = 0,1$). Следовательно, гипотеза, что добавление тиамин будет эффективным в плане снижения уровня лактата для всей группы, не подтвердилась. Тем не менее тиамин был эффективен в подгруппе пациентов с выраженным ДТ.

Данное исследование, несмотря на новизну и оригинальность, вызвало неоднозначные комментарии. По мнению J. Mallat et al., полученные результаты следует принимать с осторожностью. Во-первых, пациенты в группе с ДТ не были рандомизированы для приема тиамин или плацебо, что приводит к отсутствию сопоставимости двух групп в исходных условиях. Во-вторых, авторы не предоставили информацию о характере интенсивного лечения, различия в котором могли оказать существенное влияние на полученные результаты. В-третьих, не

показано, привело ли введение тиамин к его увеличению в плазме через 24 ч. В-четвертых, размер выборки для группы с ДТ был весьма незначительным, что исключает доказательное заключение [32]. Н. Leite, L. De Lima считают, что определение тиамин в эритроцитах было бы более достоверным показателем ДТ у больных сепсисом, поскольку концентрация в плазме отражает лишь менее 5% тиамин в организме [25].

P. Marik et al. в ретроспективном исследовании применения витамина С, гидрокортизона и тиамин в интенсивной терапии у 47 септических больных установили значительную разницу в летальности между опытной (8,5%) и контрольной группой (40,4%). Авторы предполагают, что назначение данных препаратов может быть эффективным в предупреждении полиорганной недостаточности и снижении смертности пациентов с тяжелым сепсисом [34].

A. Moskowitz et al. в ретроспективном рандомизированном исследовании 60 больных с септическим шоком установили, что внутривенное введение тиамин приводило к статистически значимому снижению уровня креатинина и потребности в заместительной почечной терапии в опытной группе по сравнению с контрольной [8 (21%) против 1 (3%), $p = 0,04$]. Это свидетельствовало об уменьшении сепсис-ассоциированного повреждения почек. Внутрибольничная летальность в обеих группах достоверно не различалась. Однако небольшой размер выборки и ретроспективный дизайн требуют дальнейших многоцентровых исследований для подтверждения почечно-протективной роли тиамин [35].

Таким образом, результаты немногочисленных исследований свидетельствуют об отсутствии убедительных данных об эффективности тиамин в лечении сепсиса и септического шока, что вполне закономерно, ибо патогенез сепсис-индуцированной гиперпродукции лактата является многокомпонентным с преобладанием анаэробных механизмов [16, 35]. Действительно, несоответствие доставки и потребления кислорода, пониженная экстракция кислорода тканями вследствие нарушенной микроциркуляции и дисфункции митохондрий приводят к выраженной активации анаэробного метаболизма и шунтированию пирувата в направлении гиперпродукции лактата [9, 20]. Другие негипоксические механизмы, включающие повышение аэробного гликолиза и подавление пируват-дегидрогеназного комплекса вследствие системного воспаления, увеличение уровня натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, снижение клиренса лактата и, наконец, недостаточность тиамин могут также способствовать развитию гиперлактатемии у больных септическим шоком [25, 32].

Как правило, клиническая диагностика причины лактоацидоза у постели септического больного крайне затруднительна. Более того, лабораторное определение уровня тиамин не является широко доступным и занимает несколько дней, что суще-

ственно замедляет принятие решения при септическом шоке в плане адекватного лечения. Септический шок может иметь клинические проявления, аналогичные Шошину берибери, что может потребовать незамедлительно парентерального введения тиамин без ожидания его лабораторных анализов [25, 26]. Согласно рекомендациям Европейского общества клинического питания и метаболизма, интенсивная терапия для всех пациентов с подозрением на ДТ должна включать прием тиамин от 100 до 300 мг в день в течение первых трех дней. Однако при необходимости дозировка тиамин может быть увеличена до 500 мг/день для пациентов с септическим шоком [44].

Сердечная недостаточность и операция на сердце. Тиамин как кофермент ПДГ участвует в окислительном метаболизме глюкозы и синтезе внутриклеточного АТФ [29]. Организм человека не может синтезировать тиамин или создать его значительные запасы и поэтому полностью зависит от его поступления извне. ДТ проявляется в виде сухой или влажной формы берибери-синдрома [12, 39]. Тиамин-дефицитное поражение сердечно-сосудистой системы проявляется сердечной слабостью, ретенцией натрия и воды, периферической вазодилатацией [6, 14]. Логично предположить, что ДТ у кардиологических пациентов может существенно ухудшить симптомы уже существующей СН. Доказано, что к факторам, увеличивающим риск развития ДТ у больных СН, относятся диуретик-индуцированная экскреция тиамин с мочой, тяжелая форма СН, повышенный базальный обмен, нарушение питания и пожилой возраст [1, 24, 48]. По данным разных авторов, распространенность ДТ у больных СН колеблется в широком диапазоне (от 3 до 91%), что обусловлено различием обследуемых больных и методов определения тиамин [43].

Так, S. Hanninen et al. в проспективном одноцентровом исследовании 150 пациентов установили, что ДТ имели 33% больных хронической СН по сравнению с 12% в контрольной группе ($p = 0,007$). Показано, что даже малая доза тиамин (1,5 мг/день) у пациентов с ДТ была эффективна в отношении коррекции уровня тиамин [21].

В настоящее время имеется только два небольших рандомизированных плацебо-контролируемых исследования, в которых установлено, что применение тиамин у больных хронической СН статистически значимо повышало фракцию выброса левого желудочка, увеличивало диурез, натриурез и качество жизни [40, 42].

Единственное рандомизированное исследование 49 пациентов с острой СН показало, что внутривенное введение 100 мг тиамин не приводило к уменьшению одышки (через 4 ч); кроме того, не установлено снижения частоты госпитализации и ее продолжительности [45].

Определенный интерес представляют два недавних систематизированных обзора, которые подтверждают положительный эффект тиамин у больных

застойной СН на сократительную способность левого желудочка [14, 22]. Однако большинство анализируемых в них исследований имеют малую выборку и носят нерандомизированный характер.

Следовательно, на сегодняшний день отсутствуют многоцентровые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования, способные доказать прогностическую роль коррекции ДТ при СН. Тем не менее вышеприведенные данные свидетельствуют, что применение тиамин увеличивает фракцию выброса левого желудочка у больных хронической СН.

Известно, что операция на сердце сопровождается значительным оксидативным стрессом вследствие искусственного кровообращения, который приводит к повышению анаэробного метаболизма и увеличению уровня лактата [3, 4]. С другой стороны, увеличение продукции лактата может быть вызвано дефицитом аэробного метаболизма вследствие недостаточности тиамин, который активирует окислительное декарбоксилирование пирувата в ацетил-КоА [38, 49]. В соответствии с этим ряд авторов рассматривают кардиохирургическое вмешательство как проспективную «человеческую модель» критического заболевания в исследовании тиаминного статуса [5].

M. Donnino et al. в проспективном наблюдательном исследовании 15 больных ИБС показали достоверное снижение уровня тиамин через 24 ч после аортокоронарного шунтирования по сравнению с исходными данными. Однако обследуемые не соответствовали статусу критических больных. Тем не менее полученные данные свидетельствуют, что даже у пациентов подобной категории операционный стресс может изменить тиаминный статус [18].

M. Berger et al. в проспективном рандомизированном исследовании 200 критических больных с полиорганной недостаточностью, включая кардиохирургических, оценивали эффективность применения нескольких антиоксидантных микронутриентов (100 мг тиамин) в течение 5 дней. Установлено, что антиоксидантная терапия не предотвращала развитие органных дисфункций, однако приводила к снижению системного воспалительного ответа, в том числе после операции на сердце [7].

L. Andersen et al. в проспективном исследовании 14 кардиохирургических больных установили выраженное снижение активности и содержания ПДГ на 6-е сут после операции. Восемь пациентов после операции имели ДТ по сравнению с дооперационными показателями. Показатели тиамин и ПДГ имели прямую зависимость во всех точках обследования. Уровень лактата крови после операции имел обратную связь с содержанием тиамин [5].

Два недавних рандомизированных плацебо-контролируемых исследования выполнены у 30 и 64 кардиохирургических пациентов с основной конечной точкой – уровень лактата крови после операции. Доза тиамин в первом исследовании составила 300 мг до операции, во втором – 200 мг до и после опе-

рации. В обоих исследованиях установлено отсутствие различий в показателях лактата или клинических исходах между пациентами, получавшими тиамин или плацебо. Характерно, что более высокие уровни тиамина наблюдали в группе пациентов, получавших тиамин, в обоих исследованиях [3, 30].

Вероятно, что для объективной оценки лечебной и прогностической роли коррекции ДТ у кардиохирургических пациентов необходимы более масштабные рандомизированные исследования с включением пациентов высокого риска, с тщательным предоперационным скринингом тиамина и использованием информативных методов определения его концентраций.

Методы определения тиамина. Лечебный эффект лечения тиамином до сих пор обсуждается с отсутствием консенсуса в отношении групп обследуемых пациентов, дозировок тиамина и продолжительности лечения. Эти разногласия обусловлены различием результатов вследствие несогласованности лабораторных методологий. Координационное соглашение о роли тиаминных соединений у критических больных может быть достигнуто только с доказательством информативности лабораторных методов для определения тиамина. Это достижение путем стандартизации методов количественной оценки тиамина, включая принятие сертифицированного эталонного материала и аналитического способа, а также референсных интервалов, в том числе для пола, национальности и возраста [9].

Лабораторные исследования для выявления ДТ включают определение концентраций тиамина в плазме крови, экскреции тиамина с мочой, активности транскетолазы в эритроцитах, ТПФ в эритроцитах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [47].

Наиболее надежный метод – это определение активности транскетолазы в эритроцитах крови. Простое определение активности транскетолазы не имеет диагностического значения. ДТ можно заподозрить, если при добавлении ТПФ активность фермента повышается более чем на 15% [43]. Определение ТПФ в эритроцитах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии – более чувствительный метод, чем все предыдущие. Однако высокая стоимость и продолжительность этого теста затрудняют его применение в клинической практике [31]. Другим способом подтверждения диагноза является оценка эффективности лечения тиамином. Характерно, что при сердечно-сосудистой форме берибери улучшение наступает очень быстро. Артериальное давление и частота сердечных сокращений нормализуются в течение 12 ч, а диурез и размеры сердца – в течение 1–2 сут после начала терапии [12, 32]. Предполагаемый авитами-

ноз В₁ лечат тиамином в течение нескольких дней по 100–300 мг в сутки парентерально [44]. На сегодняшний день оценка эффективности лечения тиамином является наиболее эффективным методом подтверждения диагноза ДТ в клинической практике [20, 44], тем более что побочные эффекты тиамина возникают крайне редко, даже при употреблении его больших доз (выше 100 мг/сут). Поэтому при подозрении на ДТ рекомендуют его незамедлительную заместительную терапию особенно у больных в критическом состоянии, не требуя обязательного лабораторного подтверждения [44].

Заключение

Критическое состояние больных сопровождается значительным оксидативным стрессом, который приводит к повышенному анаэробному метаболизму и вторичному увеличению уровня лактата. С другой стороны, больные в критическом состоянии могут иметь ДТ, сопровождающийся замедлением трансформации пирувата в ацетил-КоА, снижением клеточного потребления кислорода (аэробного метаболизма) и увеличением продукции лактата. Следовательно, гиперлактатемия у больных в критическом состоянии может быть следствием оксидативного стресса и/или нарушения утилизации кислорода в митохондриальном окислении вследствие недостаточности тиамина. В настоящее время нет четких доказательств того, что все больные в критическом состоянии имеют ДТ и риск развития тиамин-дефицитных осложнений. Поэтому исследование тиаминного статуса пациентов в ОРИТ имеет важное значение. Терапевтический эффект лечения тиамином до сих пор обсуждается с отсутствием консенсуса в отношении групп пациентов, дозировок тиамина и продолжительности лечения. Тем не менее очевидно, что существует определенная связь между развитием ДТ и ухудшением состояния больных, хотя это нуждается в дальнейшем подтверждении. Важно, что это доказательство будет иметь первостепенное значение для включения тиамина в основные протоколы лечения в ОРИТ. Отметим, что единое мнение о применении тиамина для профилактики его дефицита у больных в критическом состоянии отсутствует, что, вероятно, связано с недостатком клинических доказательств эффективности. Безусловно, для успешной диагностики и прогнозирования клинических исходов, связанных с ДТ, необходимы количественная оценка общего статуса тиамина, универсальные референсные интервалы для здоровой популяции и ожидаемые значения для расстройств, связанных с ДТ. Однако для осуществления этого необходима стандартизация методик определения тиамина.

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. Allard M., Jeejeebhoy K., Sole M. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure // *Heart Fail Rev.* – 2006. – Vol. 11. – P. 75–82.
2. Amrein K., Ribitsch W., Otto R. et al. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. 457.
3. Andersen L. W., Holmberg M. J., Berg K. M. et al. Thiamine as an adjunctive therapy in cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 1–11.
4. Andersen L. W., Holmberg M. J., Doherty M. et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1454–1460.
5. Andersen L., Liu X., Peng T. et al. Pyruvate dehydrogenase activity and quantity decreases after coronary artery bypass grafting: a prospective observational study // *Shock.* – 2015. – Vol. 43. – P. 250–254.
6. Bakker S., Leunissen K. Hypothesis on cellular ATP depletion and adenosine release as causes of heart failure and vasodilatation in cardiovascular beriberi // *Med. Hypotheses.* – 1995. – Vol. 45. – P. 265–267.
7. Berger M. M., Soguel L., Shenkin A. et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients // *Crit. Care.* – 2008. – Vol. 12. – P. R101.
8. Bettendorff L. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role // *Metab. Brain. Dis.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1069–1082.
9. Collie J. T., Greaves R. F., Jones O. A. H. et al. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – Apr 22. – DOI 10.1515/cclm-2017-0054 [Epub ahead of print].
10. Costa N. A., Gut A. L., de Souza Dorna M. et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29. – P. 249–252.
11. Cruickshank A. M., Telfer A. B., Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill // *Intens. Care Med.* – 1988. – Vol. 14. – P. 384–387.
12. Dabar G., Harmouche C., Habr B. et al. Shoshin Beriberi in Critically Ill patients: case series // *Nutr. J.* – 2015. – Vol. 14. – P. 51.
13. Depeint F., Bruce W., Shangari N. et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism // *Chem. Biol. Interact.* – 2006. – Vol. 16. – P. 94–112.
14. Dinicolantonio J. J., Lavie C. J., Niaz A. K. et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: Systematic review and metanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials // *Ochsner. J.* – 2013. – Vol. 13. – P. 495–499.
15. Dinicolantonio J. J., Niaz A. K., Lavie C. J. et al. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: A review of the literature // *Congest. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 19. – P. 214–222.
16. 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. – P. 360–367.
17. Donnino M. W., Camey E., Cocchi M. N. et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis // *J. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 25. – P. 576–581.
18. Donnino M. W., Cocchi M. N., Smithline H. et al. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels // *Nutrition.* – 2010. – Vol. 26. – P. 133–136.
19. Donnino M. W., Vega J., Miller J. et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know // *Ann. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 50. – P. 715–721.
20. Gubler C. J. Thiamine / In: *Handbook of Vitamins* / Ed. L. J. Machlin. – New York: Marcel Dekker, 1991. – P. 233–281.
21. Hanninen S. A., Darling P. C., Sole M. J. et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 354–361.
22. Jain A., Mehta R., Al-Ani M. et al. Determining the role of thiamine deficiency in systolic heart failure: A meta-analysis and systematic review // *J. Card. Fail.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1000–1007.
23. Kohlmeire M. Water-soluble vitamins and nonnutrients / *Nutrient metabolism: structures, functions and genes* / Ed. L. R. McDowell. – 2nd ed. Oxford: Academic Press, 2015. – P. 580–589.
24. Krim S. R., Campbell P., Lavie C. J. et al. Micronutrients in chronic heart failure // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2013. – Vol. 10. – P. 46–53.
1. Allard M., Jeejeebhoy K., Sole M. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure. *Heart Fail Rev.*, 2006, vol. 11, pp. 75–82.
2. Amrein K., Ribitsch W., Otto R. et al. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, pp. 457.
3. Andersen L.W., Holmberg M.J., Berg K.M. et al. Thiamine as an adjunctive therapy in cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Crit. Care*, 2016, vol. 20, pp. 1–11.
4. Andersen L.W., Holmberg M.J., Doherty M. et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2015, vol. 29, pp. 1454–1460.
5. Andersen L., Liu X., Peng T. et al. Pyruvate dehydrogenase activity and quantity decreases after coronary artery bypass grafting: a prospective observational study. *Shock*, 2015, vol. 43, pp. 250–254.
6. Bakker S., Leunissen K. Hypothesis on cellular ATP depletion and adenosine release as causes of heart failure and vasodilatation in cardiovascular beriberi. *Med. Hypotheses*, 1995, vol. 45, pp. 265–267.
7. Berger M.M., Soguel L., Shenkin A. et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit. Care*, 2008, 12, pp. R101.
8. Bettendorff L. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. *Metab. Brain. Dis.*, 2014, vol. 29, pp. 1069–1082.
9. Collie J.T., Greaves R.F., Jones O.A.H. et al. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2017, Apr 22, DOI 10.1515/cclm-2017-0054 [Epub ahead of print].
10. Costa N.A., Gut A.L., de Souza Dorna M. et al. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, pp. 249–252.
11. Cruickshank A.M., Telfer A.B., Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intens. Care Med.*, 1988, vol. 14, pp. 384–387.
12. Dabar G., Harmouche C., Habr B. et al. Shoshin Beriberi in Critically Ill patients: case series. *Nutr. J.*, 2015, vol. 14, pp. 51.
13. Depeint F., Bruce W., Shangari N. et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem. Biol. Interact.*, 2006, vol. 16, pp. 94–112.
14. Dinicolantonio J.J., Lavie C.J., Niaz A.K. et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: Systematic review and metanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Ochsner. J.*, 2013, vol. 13, pp. 495–499.
15. Dinicolantonio J.J., Niaz A.K., Lavie C.J. et al. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: A review of the literature. *Congest. Heart Fail.*, 2013, vol. 19, pp. 214–222.
16. 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, pp. 360–367.
17. Donnino M.W., Camey E., Cocchi M.N. et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J. Crit. Care*, 2010, vol. 25, pp. 576–581.
18. Donnino M.W., Cocchi M.N., Smithline H. et al. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels. *Nutrition*, 2010, vol. 26, pp. 133–136.
19. Donnino M.W., Vega J., Miller J. et al. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann. Emerg. Med.*, 2007, vol. 50, pp. 715–721.
20. Gubler C.J. Thiamine. In: *Handbook of Vitamins*. Ed. L.J. Machlin. New York, Marcel Dekker Publ., 1991, pp. 233–281.
21. Hanninen S.A., Darling P.C., Sole M.J. et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, pp. 354–361.
22. Jain A., Mehta R., Al-Ani M. et al. Determining the role of thiamine deficiency in systolic heart failure: A meta-analysis and systematic review. *J. Card. Fail.*, 2015, vol. 21, pp. 1000–1007.
23. Kohlmeire M. Water-soluble vitamins and nonnutrients. *Nutrient metabolism: structures, functions and genes*. Ed. L.R. McDowell, 2nd ed., Oxford, Academic Press Publ., 2015, pp. 580–589.
24. Krim S.R., Campbell P., Lavie C.J. et al. Micronutrients in chronic heart failure. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2013, vol. 10, pp. 46–53.

25. Leite H. P., de Lima L. F. Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic? // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8. – P. E552–E557.
26. Leite H. P., De Lima L. F. Thiamine (vitamin b1) deficiency in intensive care: physiology, risk factors, diagnosis, and treatment / In: *Diet and Nutrition in Critical Care* / Ed. R. Rajendram, V. Preedy, V. Patel. – New York: Springer Sciences, 2015 – P. 959–972.
27. Leslie D., Gheorghiad M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 1248–1250.
28. Lima L. F., Leite H. P., Taddei J. A. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93. – P. 57–61.
29. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine and its derivatives // *Evid. Based. Complement Alternat. Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. 49–59.
30. Luger M., Hiesmayr M., Kopple P. et al. Influence of intravenous thiamine supplementation on blood lactate concentration prior to cardiac surgery: a double-blinded, randomised controlled pilot study // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 543–548.
31. Lynch P. L., Young I. S. Determination of thiamine by high-performance liquid chromatography // *J. Chromatogr. A.* – 2000 – Vol. 881. – P. 267–284.
32. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8 – P. 1062–1066.
33. Manzanares W., Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2011. – Vol. 14. – P. 610–617.
34. Marik P., 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.
35. 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. – P. 737–741.
36. Moskowitz A., Graver A., Giberson T. al. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis // *J. Crit. Care.* – 2014. – Vol. 29. – P. e5–e8.
37. Mukunda B. N. Lactic acidosis caused by thiamine deficiency in a pregnant alcoholic patient // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 317. – P. 261–262.
38. Patel M. S., Korotchkina L. G. Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex // *Biochem. Soc. Trans.* – 2006. – Vol. 34. – P. 217–222.
39. Rao S., Chandak G. Cardiac beriberi: Often a missed diagnosis // *J. Trop. Pediatr.* 2010. – Vol. 56. – P. 284–285.
40. Schoenenberger A. W., Schoenenberger-Berzins R., der Maur C. et al. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study // *Clin. Res. Cardiol.* – 2012. – Vol. 101. – P. 159–164.
41. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: A pilot study // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 91. – P. 151–155.
42. Shimon I., Almog S., Vered Z. et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98. – P. 485–490.
43. Sica D. A. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure // *Congest. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 13. – P. 244–247.
44. Singer P., Berger M., Van den Berghe G. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 28. – P. 387–400.
45. Smithline H. A. Thiamine for the treatment of acute decompensated heart failure // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 25. – P. 124–126.
46. Sriram K., Manzanares W., Joseph K. Thiamine in nutrition therapy // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 27. – P. 41–50.
47. Tashirova O., Ramenskaya G., Vlasov A. et al. Development and validation of an LC/MS methods for quantitative determination of thiamine in blood plasma // *Pharm. Chem. J.* – 2013. – Vol. 46 – P. 742–744.
48. Wilcox C. S. Do diuretics cause thiamine deficiency? // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134. – P.192–193.
49. Wooley J. A. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure // *Nutr. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 23. – P. 487.
25. Leite H.P., de Lima L.F. Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic? *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, pp. E552–E557.
26. Leite H.P., De Lima L.F. Thiamine (vitamin b1) deficiency in intensive care: physiology, risk factors, diagnosis, and treatment. In: *Diet and Nutrition in Critical Care*. Ed. R. Rajendram, V. Preedy, V. Patel. New York, Springer Sciences Publ., 2015, pp. 959-972.
27. Leslie D., Gheorghiad M. Is there a role for thiamine supplementation in the management of heart failure? *Am. Heart J.*, 1996, vol. 131, pp. 1248-1250.
28. Lima L.F., Leite H.P., Taddei J.A. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, vol. 93, pp. 57-61.
29. Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine and its derivatives. *Evid. Based. Complement Alternat. Med.*, 2006, vol. 3, pp. 49-59.
30. Luger M., Hiesmayr M., Kopple P. et al. Influence of intravenous thiamine supplementation on blood lactate concentration prior to cardiac surgery: a double-blinded, randomised controlled pilot study. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2015, vol. 32, pp. 543-548.
31. Lynch P.L., Young I.S. Determination of thiamine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A.*, 2000, vol. 881, pp. 267-284.
32. Mallat J., Lemyze M., Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient!. *J. Thorac. Dis.*, 2016, vol. 8, pp. 1062-1066.
33. Manzanares W., Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2011, vol. 14, pp. 610-617.
34. Marik P., 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, pp. 1229-1238.
35. 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, pp. 737-741.
36. Moskowitz A., Graver A., Giberson T. al. The relationship between lactate and thiamine levels in patients with diabetic ketoacidosis. *J. Crit. Care*, 2014, vol. 29, pp. e5–e8.
37. Mukunda B.N. Lactic acidosis caused by thiamine deficiency in a pregnant alcoholic patient. *Am. J. Med. Sci.*, 1999, vol. 317, pp. 261-262.
38. Patel M.S., Korotchkina L.G. Regulation of the pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006, vol. 34, pp. 217-222.
39. Rao S., Chandak G. Cardiac beriberi: Often a missed diagnosis. *J. Trop. Pediatr.*, 2010, vol. 56, pp. 284-285.
40. Schoenenberger A.W., Schoenenberger-Berzins R., der Maur C. et al. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Clin. Res. Cardiol.*, 2012, vol. 101, pp. 159-164.
41. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: A pilot study. *Am. J. Med.*, 1991, vol. 91, pp. 151-155.
42. Shimon I., Almog S., Vered Z. et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am. J. Med.*, 1995, vol. 98, pp. 485-490.
43. Sica D.A. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest. Heart Fail.*, 2007, vol. 13, pp. 244-247.
44. Singer P., Berger M., Van den Berghe G. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin. Nutr.*, 2009, vol. 28, pp. 387-400.
45. Smithline H.A. Thiamine for the treatment of acute decompensated heart failure. *Am. J. Emerg. Med.*, 2007, vol. 25, pp. 124-126.
46. Sriram K., Manzanares W., Joseph K. Thiamine in nutrition therapy. *Nutr. Clin. Pract.*, 2012, vol. 27, pp. 41-50.
47. Tashirova O., Ramenskaya G., Vlasov A. et al. Development and validation of an LC/MS methods for quantitative determination of thiamine in blood plasma. *Pharm. Chem. J.*, 2013, vol. 46, pp. 742-744.
48. Wilcox C.S. Do diuretics cause thiamine deficiency? *J. Lab. Clin. Med.*, 1999, vol. 134, pp.192–193.
49. Wooley J.A. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutr. Clin. Pract.*, 2008, vol. 23, pp. 487.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ
630055, г. Новосибирск, ул. Режунинская, д. 15.
Тел./факс: 8 (383) 347-60-54, 8 (383) 332-24-37.

Ломиворотов Владимир Владимирович

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор, заместитель директора по научной работе,
руководитель центра анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: v.lomivorotov@gmail.com

Дерягин Михаил Николаевич

кандидат медицинских наук, заведующий отделением
реанимации и интенсивной терапии взрослых.
E-mail: mderiyagin@mail.ru

Абубакиров Марат Николаевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения
анестезиологии-реанимации.
E-mail: amn-89@mail.ru

Фоминский Евгений Васильевич

кандидат медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: evfominskiy@gmail.com

Непомнящих Валерий Анатольевич

доктор медицинских наук,
врач анестезиолог-реаниматолог.
E-mail: nepomna57@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation
Pathology,
15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, 630055
Phone/Fax: +7 (383) 347-60-54, +7 (383) 332-24-37.

Vladimir V. Lomivorotov

Correspondent Member of RAS, Doctor of Medical
Sciences, Professor, Deputy Director for Research, Head
of Anesthesiology and Intensive Care Center.
E-mail: v.lomivorotov@gmail.com

Mikhail N. Deryagin

Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology
and Intensive Care Department for Adults.
E-mail: mderiyagin@mail.ru

Marat N. Abubakirov

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
E-mail: amn-89@mail.ru

Evgeny V. Fominskiy

Candidate of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
E-mail: evfominskiy@gmail.com

Valery A. Nepomnyashchikh

Doctor of Medical Sciences,
Anesthesiologist and Emergency Physician.
E-mail: nepomna57@mail.ru