

Л

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СМОЛЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

Я. Я. ГОРДЕЕВ

ОБМЕН ТИАМИНА У БОЛЬНЫХ  
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Диссертация написана на русском языке

(14762 — нервные болезни)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Гродно — 1972

Работа выполнена на кафедре нервных болезней (зав. кафедрой — профессор Е. Л. БЕЛЬМАН) и на кафедре биохимии (зав. кафедрой — профессор Ю. М. ОСТРОВСКИЙ) Гродненского государственного медицинского института (ректор — доцент Д. А. МАСЛАКОВ).

Научные руководители: доктор медицинских наук профессор Е. Л. БЕЛЬМАН, кандидат медицинских наук доцент Н. К. ЛУКАШИК.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук профессор З. А. СКУДАРНОВА, кандидат биологических наук доцент А. С. ЯИЧНИКОВА.

Научное учреждение, давшее отзыв о работе, — Белорусский государственный институт усовершенствовании врачей.

Автореферат разослан «11/11» ..... 1972 г.

Защита диссертации состоится «11/11» ..... 1972 г. на заседании Ученого Совета Смоленского государственного медицинского института (ул. Глинки, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Смоленского медицинского института (ул. Крупской, 28).

Ученый секретарь СГМИ

кандидат медицинских наук

А. В. БАБИЧЕВ

Рассеянный склероз — хроническое, прогрессирующее заболевание нервной системы с большим полиморфизмом клинических проявлений, наличием ремиссий и обострений. Патоморфологическую основу этого заболевания составляют процессы демиелинизации нервных проводников в головном и спинном мозгу с последующим замещением дефекта глиозной тканью.

Среди органических заболеваний нервной системы рассеянный склероз составляет от 7,5 до 10,5% (Марбург, 1936, Бинг, 1932, Ходос Х. Г., 1954, Марков Д. А., Леонович А. Л., 1959 и др.). Установлена географическая неравномерность распространения данного заболевания по земному шару. В то время, как в Швейцарии, Ирландии, Канаде, Дании, северных районах Соединенных Штатов Америки заболеваемость колеблется от 45 до 60 больных на 100 тысяч населения, на юге Европы, Австралии, южных районах США — 10 больных на 100 тысяч (Мак Аллин, 1957, Куртке, 1966, 1967, 1968, Лейбович, 1967, Мак Колл, 1968). Не встречается рассеянный склероз среди коренного населения Монгольской Народной Республики (Ходос Х. Г., 1960), Южной Африки (Диен, 1949), Австралии (Сутерланд, 1962), Южной Кореи и Китая.

В Советском Союзе рассеянный склероз сравнительно широко распространен в Прибалтийских республиках, западных районах Украины, на севере Европейской территории СССР. По направлению к востоку и югу заболеваемость снижается (Ходос Х. Г., 1954, 1960, Хазанов М. А., 1958, Саар Х. П., 1961, Гращенко Н. И., 1960, Марков Д. А., 1962, Корин М. М., 1966, 1968, 1969). Описаны единичные случаи рассеянного склероза в Армянской ССР. Не встречается это заболевание у коренных жителей Таджикистана (Акопян А. А., 1957). В Белоруссии рассеянный склероз встречается довольно часто, интенсивный коэффициент составляет 25 на 1.00 тысяч населения (Корин М. М., 1966).

Неравномерность географического распространения рас-

сеянного склероза некоторые авторы пытаются объяснить своеобразными климато-геохимическими условиями северного полушария (Элсте, 1955, Георгиджи, 1961, Ходос Х. Г., 1960, Бакиров А. Г., 1963).

Клиническая картина рассеянного склероза изучена подробно (Шарко, 1875, Мюллер, 1904, Марков Д. А., 1962, 1966, Леонович А. Д., 1968 и др.). Заболевание начинается чаще в возрасте от 20 до 40 лет. Однако встречаются случаи болезни у детей и людей старше 40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Клинические симптомы комплексы рассеянного склероза разнообразны, что объясняется множественностью очагов поражения. Резко преобладают двигательные расстройства. Часто констатируются одновременно пирамидные и мозжечковые симптомы. Наблюдаются нарушения со стороны зрительного нерва.

До настоящего времени вопросы этиологии и патогенеза рассеянного склероза остаются нерешенными. По мнению одних авторов в этиологии данного заболевания играют роль эндогенно-наследственные факторы (Шарко, 1875, Штрюмпель, 1896, Цендровский, 1964). Другие возникновение рассеянного склероза объясняют экзогенными влияниями, особенно инфекциями (Ферраро, 1959, Маргулис М. С., 1959) и интоксикациями (Свэнк, 1961, Сатин, 1964). Хотя возбудитель рассеянного склероза не открыт, большинство исследователей относит его к нейровирусным заболеваниям. Д. А. Марков (1966) считает рассеянный склероз полиэтиологическим заболеванием.

Вопросы патогенеза рассеянного склероза являются предметом изучения многочисленных исследователей. Наибольшее значение придается процессам аутоенсибилизации и аутоаллергии (Петте, 1942, Мак Алпин, 1957, Лехоцкий, 1962, Марков Д. А., 1959, 1962, 1966, 1968, Леонович А. Д., 1968 и др.). Явления демиелинизации при рассеянном склерозе рассматриваются как результат реакции антиген-антитело. Нервная ткань является одновременно не только местом действия аллергенов, но и сама служит источником их образования (Адо А. Д., 1961, Канчурин А. Х., 1963, Леонович А. Д., 1968). Не исключается возможность воздействия на организм двух факторов: инфекционного и аллергического (Ферраро, 1959, Марков Д. А., 1959—1970).

Демиелинизация нервных проводников при рассеянном склерозе сопровождается нарушениями различных звеньев обмена веществ в организме. При этом находят грубые изменения в метаболизме углеводов (Абрагамсон, 1954, Джонс, 1958, Мак Ардле, 1960, Рузинова Ю. Г., 1963 и др.), обмене.

обеспечивающем в значительной мере нормальное функционирование центральной нервной системы. Регуляция углеводного обмена в организме осуществляется многими факторами и, в частности, витаминами группы В. Так, тиамин принимает непосредственное участие в ряде ферментативных реакций углеводного обмена (транскетолаза, пируватдегидрогеназа). Известны патологические состояния, возникающие вследствие недостаточности в организме тиамина и сопровождающиеся явлениями демиелинизации (Синклайр, 1956, Куупер, 1969). Состояние обмена тиамина при рассеянном склерозе остается неясным. Единичные исследования, посвященные выяснению этого вопроса, выполнены на немногочисленном клиническом материале, без учета особенностей течения, клиники и формы заболевания (Реймонд, 1956, Сobotка, 1960). Несмотря на это, витамин В<sub>1</sub> и его фосфорилированная форма — кокарбоксилаза нашли широкое применение в комплексной терапии рассеянного склероза (Лейбе, 1954, Гросс, 1955, Реймонд, 1956, Малаховский, 1958, Цендровский, 1959). Однако до настоящего времени нет патогенетического обоснования данного вида терапии.

3 связи с этим представляло интерес исследовать обмен тиамина у больных рассеянным склерозом с учетом степени тяжести, длительности заболевания, а также некоторых видов терапии (пропермил, никотиновая кислота).

В работе проведено исследование обеспеченности тиаминем организма больных рассеянным склерозом с различной степенью тяжести заболевания. Изучено также влияние лечения пропермилом и никотиновой кислотой на обеспеченность этим витамином организма больных.

#### Характеристика обследованных лиц и методов исследования

Под нашим наблюдением находилось 100 больных рассеянным склерозом. Мужчин было 48%, женщин — 52%. По возрасту больные распределялись: с 10 до 20 лет — 10 больных, с 21 до 30 лет — 28, с 31 до 40 лет — 38, от 41 до 50 лет — 21, с 51 и старше — 3 человека.

По длительности заболевания больные были распределены: до года — 24 человека, от 1 до 2 лет — 15, от 3 до 4 лет — 18, от 5 до 6 лет — 15, от 7 до 8 лет — 12, от 9 до 10 лет — 7 и свыше 10 лет — 9 человек.

Заболевание развивалось постепенно у 97% обследованных, острое начало, без повышения температуры, наблюдалось у 3% больных.

Ведущими симптомами рассеянного склероза были нарушения в двигательной сфере (94%) в виде нижнего спастического парапареза (44,6%), монопареза (12,7%), гемипареза (8,5%), тетрапареза (20,2%); в оптической сфере (75%), которые выражались битемпоральной бледностью (64%), атрофией зрительных нервов (32%) и ретробульбарным невритом (4%); мозжечковые проявления (90%) и нарушения вибрационной чувствительности (90,8%). К редко встречающимся симптомам рассеянного склероза относятся: двусторонний неврит лицевого нерва (1%) и поражение бульбарной группы черепномозговых нервов (1%).

В неврологическое отделение больные поступали чаще в состоянии ремиссии (69%), чем обострения (31%), так как значительная часть обследованных лиц госпитализировалась в стационар в порядке диспансерного наблюдения для проведения очередного курса терапии. У 75% больных заболевание протекало с ремиссиями разнообразной длительности и характера. Прогрессирующее течение имело место у 21% обследованных, остальные 4% составили группу со стационарным состоянием рассеянного склероза.

У 84% больных была диагностирована цереброспинальная форма рассеянного склероза, у 8% преимущественно спинальная и у 8% — преимущественно церебральная.

В основу определения степени тяжести болезни положена выраженность двигательных нарушений и влияние их на трудоспособность. Легкая степень заболевания установлена у 32%, средняя — у 45% и тяжелая — у 23% обследованных.

Биохимическое обследование проведено 71 больному, у которых не было обнаружено сопутствующих заболеваний. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц в возрасте от 18 до 37 лет. Содержание в крови общего тиаминна, его фракций, а также выведение свободного тиаминна с мочой исследовали флуоресцентным методом Елисеевой Г. Д. (1953), пировиноградную кислоту крови — методом Фридемана (1943) и активность транскетолазы — по Брунсу (1958). Для более полной характеристики метаболизма тиаминна у больных рассеянным склерозом применялся метод нагрузки витамином В<sub>1</sub> с последующим определением его содержания в крови методом Островского Ю. М. (1957). Полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики (Ойвин И. А., 1960).

## Результаты и обсуждение

**Тиамин.** У больных рассеянным склерозом в крови содержание общего, свободного тиамина и кокарбоксылазы снижено по сравнению с контрольной группой (таблица 1). Уменьшено выведение свободного тиамина с суточной мочой. Учитывая, что эти больные получали обычное питание, дефицит витамина, естественно, не зависел от недостаточного потребления его с пищей.

Уменьшение количества свободного тиамина в крови может быть связано с более активным поступлением витамина В<sub>1</sub> в ткани организма вследствие обнаруженного увеличения проницаемости гистогематических барьеров (Кривохарченко С. П., 1965, Сизоненко Т. П., 1966 и др.). При этом обнаруживается повышенное содержание тиамина в ликворе (Соботка, 1960). Однако такое увеличение может быть связано также с распадом миелиновой оболочки нервных проводников, активно участвующих в проведении нервного импульса (Мережинский М. Ф., 1959).

Уменьшение общего тиамина в крови свидетельствует о наличии у этих больных гиповитаминозного состояния. Причина, приводящая к недостаточности тиамина в организме у больных рассеянным склерозом, неясна. Можно полагать, что при этом заболевании имеет место повышенная потребность организма в витамине В<sub>1</sub>, с его более активным расщеплением в тканях.

Снижение уровня тиаминдифосфата в крови у обследованных больных видимо связано с имеющейся недостаточностью тиамина. Высказывалось мнение, что в связи с нарушением функции печени при тяжелом течении заболевания (Вендер, 1957, Корин М. М., 1959 и др.) может иметь место нарушение процессов фосфорилирования тиамина (Цендровский, 1959). Однако, как видно из полученных данных, процентное содержание кокарбоксылазы у обследованных нами больных и здоровых примерно одинаково.

Снижение выделения витамина В<sub>1</sub> с мочой у больных рассеянным склерозом подтверждает состояние гиповитаминоза В<sub>1</sub> в организме. Не исключается при этом, что значительная часть витамина выводится из организма в виде продуктов распада его, а не в форме свободного тиамина.

С нарастанием тяжести патологического процесса уменьшается количество общего тиамина и тиаминдифосфата в крови (таблица 2). При тяжелом течении процесса содержание витамина В<sub>1</sub> в крови уменьшено, следовательно, можно говорить о нарастании гиповитаминоза параллельно тяжести за-

Таблица 1.

Содержание общего **тиамина** и его **фракций, пировиноградной** кислоты и активность транскетолазы в **крови: экскреция свободного** тиамина с **мочой** у здоровых и больных **рассеянным склерозом**.

Среда	Показатели обеспеченности организма тиамином	Контрольная группа		Больные рассеянным склерозом		P
		п	M ± m	п	M ± m	
К	Тиамин свободный (мкг%)	12	2,19 ± 0,35	57	1,00 ± 0,12	<0,05
р	Тиамин общий (мкг%)	12	11,80 ± 0,84	57	7,00 ± 0,30	<0,05
о	Тиаминдифосфат (мкг%)	12	13,80 ± 1,04	57	8,60 ± 0,30	<0,05
в	Пиовиноградная кислота (мг%)	14	0,65 ± 0,05	71	0,81 ± 0,04	<0,1
ь	Транскетолаза (мкмоль)	14	1,45 ± 0,08	71	1,36 ± 0,04	= 0,5
Моча	Тиамин свободный (мг за сутки)	12	0,30 ± 0,06	67	0,16 ± 0,01	<0,05

болевания. Причины, приводящие к этому, могут быть связаны или с более активным использованием тиамин, или же с меньшим поступлением его в организм. Этими же факторами можно объяснить уменьшение содержания тиаминдифосфата в зависимости от тяжести заболевания.

Дефицит тиамин, или ВОЗМОЖНО его быстрое использование, отчетливо проявляется у лиц с тяжелой формой рассеянного склероза, у которых выражена тенденция к уменьшению выведения свободного тиамин с мочой.

Внутривенная нагрузка тиамин приводит к значительному возрастанию количества свободного тиамин в крови как у здоровых, так. и у больных рассеянным склерозом. Однако у последних «тиаминная кривая» проходит на более низком уровне, чем в контрольной группе, в течение всего периода обследования. Это свидетельствует о том, что у больных рассеянным склерозом тиамин быстрее проникает в ткани вследствие повышенной проницаемости гистогематических барьеров на фоне эндогенного гиповитаминоза и повышенной потребности организма в данном витамине. Тяжесть заболевания не влияла на ход «тиаминных кривых».

**Пировиноградная** кислота. Содержание пировиноградной кислоты в крови повышено (таблица 1), что согласуется с ранее проведенными исследованиями (Джонс, 1950, Ервених, 1953, Цендровский, 1958, Марга Р. К., 1966 и др.) и подтверждает наличие у больных рассеянным склерозом недостаточности в организме тиамин. Уровень пировиноградной кислоты в крови ПОСЛЕ введения тиамин снижается. Особенно выражено это снижение к 72 часу обследования. Очевидно к этому времени введенный в организм избыток тиамин успевает фосфорилироваться, увеличивает активность тиаминсодержащих ферментов, что в свою очередь ведет к усиленному использованию пировиноградной кислоты. Однако в течение всего периода обследования «кривая», отражающая динамику содержания пировиноградной кислоты, проходит на более высоком уровне и НИ В ОДНОМ из указанных промежутков времени не достигает уровня контрольной группы. Обнаруженные сдвиги в обмене пировиноградной кислоты после нагрузки тиамин обусловлены активацией тиаминдифосфатом пирувико- и альфакетоглутарикодегидрогеназ в тканях (Островский Ю. М., 1964). Это в свою очередь приводит к уменьшению кетокислот и улучшает их окисление в цикле Кребса.

Больные в зависимости от содержания в крови пировиноградной кислоты были разделены на ДВЕ группы (таблица 3). Первую из них составили лица с легкой и средней степенью

Таблица 2.

Содержание общего тиамина и его фракций, пировиноградной кислоты и активность транскетолазы в крови; экскреция свободного тиамина с мочой у больных рассеянным склерозом, в зависимости от тяжести заболевания.

Среда	Показатели обеспеченности организма тиамином	Степень тяжести рассеянного склероза						P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	
		Легкая-1		Средняя-2		Тяжелая-3				
		п	M ± m	п	M ± m	п	M ± m			
Кровь	Тиамин свободный (мкг%)	17	1,80 ± 0,20	28	1,50 ± 0,10	17	1,30 ± 0,15	= 0,5	= 0,5	= 0,5
	Тиамин общий (мкг%)	17	8,00 ± 0,50	23	7,50 ± 0,50	17	5,70 ± 0,12	= 0,5	< 0,5	= 0,5
	Тиаминдифосфат (мкг%)	17	8,50 ± 0,60	23	8,50 ± 0,50	17	6,40 ± 0,50	= 0,5	< 0,1	< 0,05
	Пировиноградная кислота (мг%)	19	0,85 ± 0,08	32	0,76 ± 0,06	20	0,85 ± 0,08	= 0,5	= 0,5	= 0,5
	Транскетолаза (мкмоль)	19	1,50 ± 0,09	32	1,35 ± 0,05	20	1,20 ± 0,05	= 0,5	< 0,05	= 0,5
Моча	Тиамин свободный (мг за сутки)	17	0,17 ± 0,02	31	0,18 ± 0,02	20	0,20 ± 0,04	= 0,5	< 0,1	< 0,1

Примечание: P<sub>1</sub> — сравнение групп больных с первой и второй степенями тяжести заболевания.  
P<sub>2</sub> — сравнение групп больных с первой и третьей степенями тяжести заболевания.  
P<sub>3</sub> — сравнение групп больных с второй и третьей степенями тяжести заболевания.

тяжести патологического процесса, находящиеся в состоянии ремиссии. Уровень пировиноградной кислоты в крови у них был понижен. Введение тиамин приводит к некоторому повышению содержания пировиноградной кислоты в крови, что видимо связано с усилением начальных этапов гликолиза под действием витамина В<sub>1</sub> (Захарова А. В., 1952). Вторую группу составили лица с легкой степенью тяжести болезни в состоянии обострения и с тяжелой формой рассеянного склероза, у которых была грубая органическая симптоматика и стойкая утрата трудоспособности. Содержание пировиноградной кислоты в крови у них было повышено. Введение тиамин приводит к снижению уровня пирувата, что, очевидно, связано с активацией фермента пируватдегидрогеназы и обмена трикарбоновых кислот.

При сопоставлении уровня пировиноградной кислоты с содержанием свободного, общего тиамин и кокарбоксилазы в крови и выведением свободного тиамин с мочой в обеих группах больных существенных различий установить не удалось. Это свидетельствует о том, что содержание пировиноградной кислоты в крови, по всей вероятности, отражает процессы тканевого метаболизма углеводов и заметно может повышаться только при отчетливо выраженных гиповитаминозах.

Транскетолаза. Активность фермента транскетолазы в крови у больных рассеянным склерозом существенно не менялась (таблица 1). В связи с этим можно предположить, что обнаруженное количество тиаминфосфатов представлено за счет кокарбоксилазы, которая обеспечивает активность фермента, равную нормальной. Не исключается при этом, что у больных рассеянным склерозом уменьшено количество других тиаминфосфатов (тиаминмонофосфата, тиаминтрифосфата). Подобное явление при поражении нервной системы известно (Куупер, 1969). Понижение активности фермента при тяжелой форме заболевания свидетельствует о явлениях более глубокой недостаточности тиамин и нарушениях в ферментативной активности, которая может быть связана как с уменьшением кофермента, так и с возможным нарушением синтеза апофермента.

Однократное и особенно повторное введение в организм тиамин приводит к значительному повышению активности фермента в течение всего периода обследования.

Из обследованных больных можно выделить группу с повышенной активностью фермента транскетолазы (таблица 4). Это в основном лица с легким течением патологического процесса и с коротким сроком болезни, находящиеся в состоянии ремиссии. У них не выявлены изменения в лейкоцитарной

Таблица 3.

Содержание в крови общего тиамин и его фракций, активность транскетолазы и экскреция свободного тиамин с мочой у больных рассеянным склерозом в зависимости от исходного уровня пировиноградной кислоты в крови.

Среда	Показатели обеспеченности организматиамином	Первая группа		Вторая группа	
		и	$M \pm m$	и	$M \pm m$
К	Пировиноградная кислота (мг%)	20	$0,42 \pm 0,02$	42	$1,04 \pm 0,03$
ь	Тиамин свободный (мкг%)		$1,30 \pm 0,20$		$1,70 \pm 0,12$
п	Тиамин общий (мкг%)		$7,60 \pm 0,51$		$7,30 \pm 0,40$
в	Тиаминдифосфат (мкг%)		$9,00 \pm 0,50$		$8,00 \pm 0,40$
ь	Транскетолаза (мкмоль)		$1,32 \pm 0,08$		$1,40 \pm 0,05$
<b>М</b> о ч а	Тиамин свободный (мг за сутки)		$0,17 \pm 0,037$		$0,16 \pm 0,013$

формуле. Повышение активности фермента может быть связано с повышенной проницаемостью гистогематического барьера, характерной для ранних форм рассеянного склероза (Сизоненко Т. П., 1966), вследствие чего тиамин более свободно проникает в ткани, активируя ферментативные системы. Группу с пониженной активностью фермента транскетолазы составляли лица со средней и тяжелой степенью заболевания (таблица 4). В данном случае усугубляется недостаточность в организме витамина В<sub>1</sub>, а может быть и нарушаются процессы его фосфорилирования. Не исключается, что в тяжелых случаях рассеянного склероза нарушается содержание тиаминфосфатов в тканях. Нагрузка тиамином в обеих группах приводит к повышению активности фермента в крови.

Таблица 4.

Содержание в крови общего тиамина и его фракций, пировиноградной кислоты и экскреция свободного тиамина с мочой в зависимости от исходного уровня активности фермента транскетолазы крови у больных рассеянным склерозом

Среда	Показатели обеспеченности организма тиамином	Первая группа		Вторая группа	
		п	$M \pm m$	п	$M \pm m$
К	Транскетолаза (мкмоль)	22	$1,75 \pm 0,03$	33	$1,10 \pm 0,03$
р	Тиамин свободный (мкг%)		$1,70 \pm 0,14$		$1,00 \pm 0,12$
о	Тиамин общий (мкг%)		$1,10 \pm 0,38$		$6,30 \pm 0,40$
- в	Тиаминдифосфат (мкг%)		$9,00 \pm 0,48$		$7,40 \pm 0,50$
ь	Пировиноградная кислота (мг%)		$0,80 \pm 0,07$		$0,80 \pm 0,07$
М О ч а	Тиамин свободный (мг за сутки)		$0,18 \pm 0,02$		$0,11 \pm 0,015$

При корреляции активности фермента транскетолазы в крови с содержанием свободного, общего тиамина и кокарбоксилазы достоверные различия имеются между обеими группами БОЛЬНЫХ. Понижение активности фермента сопровождается снижением уровня тиамина и его фракций в крови. Отчетливо падает и выведение свободного тиамина с мочой. Таким образом, между активностью фермента и содержанием тиамин в крови и моче существует корреляционная зависимость. Это согласуется с экспериментальными данными (Островский Ю. А., 1962).

Обнаруженные изменения в обмене тиамина у больных рассеянным склерозом могут существенно влиять на окислительно-восстановительные процессы в тканях организма, на-

рушение которых занимает видное место в патогенезе рассеянного склероза.

### **Влияние некоторых видов терапии рассеянного склероза на обеспеченность организма тиамином**

В качестве лечебного средства при рассеянном склерозе мы применяли итальянский препарат пропермил, состоящий из смеси лиофилизированных грибков — сахаромицетов, и никотиновую кислоту.

Пропермил назначался согласно инструкции в постепенно возрастающих дозах 21 больному рассеянным склерозом. Из них у 16 человек отмечено улучшение, что согласуется с результатами исследований, проведенными другими авторами (Бетер, 1964, Мулярек, 1969, Леонович А. Л., 1966 и др.). Пропермил не оказывал существенного влияния на содержание тиамин и его фракций в крови (таблица 5). Экскреция свободного тиамин с мочой также не изменялась. Содержание пировиноградной кислоты и активность фермента транскетолазы у больных, леченных пропермилом, оставались на прежнем уровне. При нагрузке витамином В<sub>1</sub> содержание свободного тиамин в крови у лиц, получавших пропермил, достоверно снижено в первые три часа обследования. Выведение тиамин с мочой при этом обнаруживает тенденцию к снижению через 24 часа после первого введения. На основании полученных результатов было высказано предположение, что пропермил способствует проникновению тиамин в ткани организма.

С целью уточнения механизма действия пропермила на обмен тиамин произведено исследование на 20 белых мышах, которым в течение трех суток внутривенно вводили по 10000 ед. препарата. За три часа до забоя вводили однократно по 10 мкК радиоактивного тиамин на животное. Гомогенаты тканей наносили на мишени и счет проводили под торцовым счетчиком на установке ПП-8. У животных, получавших пропермил, увеличивается накопление радиоактивной метки в поджелудочной железе, печени, почках, сердце и мозгу. Можно предположить, что препарат оказывает влияние на проницаемость гистогематического барьера, либо способствует более полному фосфорилированию тиамин.

Учитывая благоприятное влияние пропермила на обеспеченность тиамином организма больных рассеянным склерозом и данные клинического исследования, можно рекомендовать применение данного препарата в сочетании с витамином В<sub>1</sub> в составе комплексной терапии этого заболевания.

Таблица 5.

Влияние **терапии пропермилом** и никотиновой **кислотой** на содержание в крови общего тиамин и его фракций пировиноградной кислоты, активность **транскетолазы** и экскрецию свободного тиамин с мочой у **больных** рассеянным склерозом

Среда	Показатели обеспеченности организма тиамином	Терапия пропермилом			Терапия никотиновой кислотой		
		до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
К	Тиамин свободный (мкг%)	1,30±0,33	1,30±0,33	= 0,5	1,30±0,11	2,25±0,19	< 0,05
р	Тиамин общий (мкг%)	8,20±0,50	6,30±0,70	= 0,5	7,60±0,60	9,30±0,50	< 0,05
О	Тиаминдифосфат (мкг%)	9,10±1,26	9,96±0,70	= 0,5	9,00±0,70	10,00±0,60	= 0,5
в	Пировиноградная кислота (мг%)	0,61±0,06	0,59±0,05	= 0,5	0,91±0,06	1,20±0,07	< 0,05
ь	Транскетолаза (мкмоль)	1,39±0,06	1,37±0,06	= 0,5	1,40±0,05	1,55±0,05	< 0,1
м О ч а	Тиамин свободный (мг за сутки)	0,20±0,007	0,19±0,014	= 0,5	0,112±0,01	0,177±0,016	< 0,05

ел\_\_\_\_\_

Лечение никотиновой кислотой рассеянного склероза проводилось по схеме, предложенной Савенко С. Н. (1966) у 36 больных. На курс лечения применялось 180—200 см<sup>3</sup> 1% раствора никотиновой кислоты в возрастающих дозах, начиная с 2 мл., увеличивая каждый день по 1 мл до 12 мл. Улучшение наблюдали у 44,4% больных рассеянным склерозом. Однако полученные результаты были нестойкими и мало отличались от таковых при других видах терапии.

Содержание свободного и общего тиамин в крови после назначения никотиновой кислоты достоверно увеличивается (таблица 5).

Удельный вес тиаминдифосфата при этом заметно уменьшается, возможно, за счет нарушения процессов фосфорилирования тиамин. Известно, что избыточное количество в организме никотиновой кислоты препятствует фосфорилированию тиамин. Отсюда становится понятным увеличение количества свободного тиамин в крови и моче при назначении больным никотиновой кислоты.

Содержание пировиноградной кислоты в крови на фоне лечения никотиновой кислотой достоверно возросло. Это согласуется с результатами экспериментальных исследований ряда авторов, которые показали, что никотиновая кислота активирует процессы гликолиза. Введение тиамин на этом фоне приводит к уменьшению количества пировиноградной кислоты в крови в первые три часа обследования. Повторные нагрузки тиамин увеличивают содержание пирувата в крови. Активность фермента транскетолазы возрастает под влиянием лечения никотиновой кислотой. Можно думать, что активность фермента адаптивно усиливается из-за того, что никотиновая кислота участвует в образовании НАДФ, который необходим дегидрогеназным ферментам пентозо-фосфатного цикла. Большое накопление НАДФ активирует эти ферменты, что приводит к более интенсивному окислению глюко-6-фосфата и большему образованию пентоз. Последние же адаптивно увеличивают активность фермента транскетолазы.

Проведенное нами исследование метаболизма тиамин свидетельствует, что у значительного количества больных рассеянным склерозом имеются нарушения обмена витамина В<sub>6</sub>. Установлена прямая зависимость между выраженностью метаболических нарушений и тяжестью заболевания. Применение пропермила для лечения рассеянного склероза оказывает благоприятное влияние на обмен тиамин. Терапия никотиновой кислотой, наоборот, увеличивает выведение из организма тиамин, что необходимо принимать во внимание при прове-

дении данного вида лечения. Механизм обнаруженных метаболических нарушений в настоящее время нельзя считать полностью разрешенным. Однако можно утверждать, что при рассеянном склерозе страдают различные звенья обмена тиамин.

## В Ы В О Д Ы

1. Среди обследованной группы больных рассеянным склерозом (100 человек) преимущественно болели лица в возрасте от 20 до 40 лет. Отсутствует зависимость в частоте заболевания от пола. У 75% обследованных заболевание носило ремитирующее течение, у 21% — прогрессирующее и у 4% — имело место стационарное состояние рассеянного склероза.

2. Частыми симптомами являлись двигательные расстройства (94%), отсутствие брюшных рефлексов (92%), мозжечковые симптомы (90%), битемпоральное побледнение дисков зрительных нервов (64%), снижение вибрационной чувствительности (90,8%). Редкими симптомами рассеянного склероза являются: периферический неврит лицевого и каудальной группы черепномозговых нервов.

3. У больных наблюдались следующие клинические формы рассеянного склероза: цереброспинальная (84%), церебральная (8%) и спинальная (8%). Легкая степень заболевания отмечена в 32% случаев, средняя в 45% и тяжелая в 23%.

4. У 71 больного рассеянным склерозом содержание свободного, общего тиамин и тиаминдифосфата в крови, а также экскреция свободного тиамин с мочой снижены по сравнению со здоровыми людьми. Представляет определенную ценность изучение состояния обмена тиамин в организме методом нагрузок витамином В<sub>1</sub>. «Кривая», отражающая динамику содержания тиамин в крови больных рассеянным склерозом, после введения витамина проходит на более низком уровне в течение всего периода обследования, чем в контрольной группе.

5. Содержание пировиноградной кислоты в крови у больных рассеянным склерозом обнаруживает тенденцию к повышению. Четко увеличено количество пировиноградной кислоты у больных в состоянии обострения, при быстром прогрессировании процесса. В состоянии стойкой и длительной ремиссии уровень пировиноградной кислоты был понижен по сравнению с контрольной группой. Введение тиамин больным первой группы приводит к заметному снижению содержания пировиноградной кислоты в крови. Во вто

рой группе нагрузка витамином В<sub>1</sub> приводит к повышению содержания пировиноградной кислоты в крови до уровня контрольной группы в первые 30 минут обследования. Обнаруженные изменения в метаболизме пировиноградной кислоты косвенно подтверждают наличие В<sub>1</sub>-гиповитаминоза у больных рассеянным склерозом.

6. У обследованных больных рассеянным склерозом по сравнению с контрольной группой различия в активности фермента транскетолазы в крови не выявлено. Однако у лиц с тяжелым течением заболевания активность фермента достоверно понижена. Введение в организм тиамин приводит к активации фермента, особенно выраженной в группе больных со средней и тяжелой степенью заболевания, что свидетельствует о более глубоких нарушениях метаболизма тиамин у больных этих групп.

7. Лечение пропермилом не оказывало заметного влияния на содержание общего тиамин и его фракций, пировиноградной кислоты и активность транскетолазы в крови, а также экскрецию свободного тиамин с мочой. После нагрузки витамином В<sub>1</sub> у больных, леченных пропермилом, «тиаминная кривая» проходит на более низком уровне, что предполагает накопление витамина в организме под влиянием препарата. Последнее в некоторой степени подтверждается экспериментальными исследованиями, выполненными на животных с применением радиоактивного тиамин.

8. Лечение никотиновой кислотой приводит к увеличению содержания в крови свободного, общего тиамин и пировиноградной кислоты. Возрастает активность фермента транскетолазы. Экскреция свободного тиамин с мочой увеличивается.

9. Полученные данные свидетельствуют о нарушении метаболизма тиамин у больных рассеянным склерозом. Это позволяет считать применение витамина В<sub>1</sub> в составе комплексной терапии этого заболевания патогенетически обоснованным. Применение пропермила способствует проникновению тиамин в ткани организма и тем самым улучшает использование витамин. Никотиновая кислота приводит к значительной потере организмом тиамин, что необходимо учитывать при использовании данного вида терапии при рассеянном склерозе.

## СПИСОК

### опубликованных научных работ по материалам диссертации

Я. Я. Гордеев. Обмен тиамина у больных рассеянным склерозом. Тезисы докладов к Всесоюзному симпозиуму по демиелинизирующим заболеваниям нервной системы в Эксперименте и клинике. Минск, 1970.

Я. Я. Гордеев. Активность транскетоглазы крови у больных рассеянным склерозом. Вопросы теории и практики медицины. Материалы I научной конференции молодых ученых-медиков Белоруссии, Минск, 1971.

Я. Я. Гордеев, Н. К. Лукашик. К лечению рассеянного склероза пропермилом и влияние его на обмен витамина В<sub>1</sub>. Здравоохранение Белоруссии, 1970. 10.

Я. Я. Гордеев. К изучению обмена тиамина у больных рассеянным склерозом. Материалы 8 научной сессии Гродненского мед. ин-та, Минск, 1971.

Я. Я. Гордеев. Лечение рассеянного склероза никотиновой кислотой и ее влияние на обеспеченность организма тиамином. Сборник трудов молодых ученых, Целиноград, 1970.

Е. Л. Бельман, Я. Я. Гордеев, А. А. Оганесян. Рассеянный склероз—ПС материалам клиники нервных болезней Гродненского медицинского института за 10 лет (1958—1968 гг.). Тезисы докладов к Всесоюзному симпозиуму по демиелинизирующим заболеваниям нервной системы в клинике и эксперименте. Минск, 1970.

А. Т. Ассанович, Я. Я. Гордеев. Содержание цинка и витамина В<sub>1</sub> в крови и моче у больных рассеянным склерозом. Сборник трудов молодых ученых, Целиноград, 1970.

### Материалы диссертации были доложены и обсуждены на:

Всесоюзном симпозиуме по демиелинизирующим заболеваниям нервной системы в клинике и эксперименте, Минск, 1970;

I научной конференции молодых ученых-медиков Белоруссии. Минск, 1971;

заседании Гродненского областного научного объединенного общества невропатологов и психиатров;

заседаниях кафедр нервных болезней и биохимии Гродненского медицинского института;

заседании Белорусского республиканского научного объединенного общества невропатологов и психиатров.