

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС БИОТИНА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ И СКОРОСТЬЮ РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТНОЙ КАТАРАКТЫ

В. В. Калашников, врач.

Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение
Донецк, Украина

Було клінічно обстежено 344 людини, у яких визначали форму і швидкість розвитку катаракти. Як показники метаболічного статусу біотину визначалася активність піруват карбоксилази і коефіцієнт її активації екзогенним біотином в крові хворих з катарактою. Дані показники були вивчені і у соматично здорових осіб. При швидко прогресуючих змінах кришталика наголошувалися більш значущі порушення метаболічного статусу біотину порівняно з повільним розвитком захворювання. Виражений дефіцит біотину виявлявся у осіб із змішаною формою катаракти. Виявлені відмінності біохімічних показників при різних клінічних формах і різній швидкості прогресування захворювання можна розглядати як додатковий критерій значущості виявлених метаболічних порушень в патогенезі вікової катаракти.

Ключевые слова: биотин, хрусталик, световая энергия.

Ключові слова: біотин, кришталик, світлова енергія.

Введение. Возрастная катаракта относится к группе приобретенных заболеваний, которые характеризуются постоянным прогрессированием. Сейчас известно огромное количество факторов, приводящих к возникновению и развитию возрастной катаракты [2,4,5,16].

Благодаря наличию мощных защитных систем, хрусталик на протяжении десятилетий остается прозрачным, невзирая на большую потенциальную угрозу окислительного стресса [9,15].

В антиокислительной защите клеток главную роль играют ферменты и витамины. За счет согласованной работы ферментативных и неферментативных систем антиокислительной защиты хрусталика поддерживается прозрачность последнего [1,3,6,7,10].

С возрастом уменьшается активность всех ферментов антиоксидантной системы защиты и хрусталик становится более восприимчивым к повреждающим факторам. При возрастной катаракте снижается антиокислительная защита не только хрусталика, но и всего организма. И чем значительней снижается активность этих ферментов, тем быстрее будет прогрессировать катаракта, что дает возможность биохимического прогнозирования скорости развития помутнения хрусталика [3,8,12].

Учитывая данные литературы о том, что состояние метаболической обеспеченности обмена веществ биотином в организме наряду с поступлением этого витамина извне зависит и от процессов реутилизации его в организме за счет отщепления его от нефункционирующих белков, нами был изучен у больных возрастной катарактой процесс рециклизации биотина, катализируемый биотинидазой. Выявленное снижение активности пируват

карбоксилазы и ее метаболической обеспеченности биотином в крови больных возрастной катарактой послужило основой для изучения возможных причин, вызывающих данное изменение.

Выполненные к настоящему времени исследования по изучению роли метаболического статуса ряда витаминов позволили глубже вникнуть в биохимические механизмы развития возрастной катаракты. В частности, они не только позволили раскрыть механизмы нарушений в системе анаболического пути метаболизма хрусталика, изменений транспортной функции мембран, снижение интенсивности реакций восстановительного метаболизма глутатиона и его дезинтоксикационной функции ферментных систем антирадикальной защиты тканей глаза и организма в целом при возрастной катаракте, но и дали возможность наметить пути метаболической коррекции при разработке медикаментозной терапии этого заболевания. Таким образом, наиболее перспективными в плане разработки метаболически ориентированной дифференцированной терапии возрастной катаракты представляются углубленные исследования, раскрывающие роль конкретных метаболических факторов в катарактогенезе и обосновывающих целесообразность их коррекции на основании предварительного исследования соответствующих биохимических показателей в крови больных возрастной катарактой [11,17].

В этом аспекте практически не изученной представляется связь общего и местного метаболического статуса витамина В₈ (биотина) с процессами катарактогенеза [13].

Биотин или витамин Н представляет собой ростовой фактор, присутствующий в очень маленьких количествах в каждой клетке, необходим для протекания реакций карбоксилирования, находится главным образом в связанном состоянии с белками [14].

Биотин в организме функционирует как компонент ряда специфических ферментов, таких как пируваткарбоксилаза, ацетил-СоА-карбоксилаза, пропионил-СоА-карбоксилаза, осуществляющих карбоксилирование соответствующих субстратов. Сниженная активность биотин-зависимых ферментов может быть причиной нарушения метаболизма полиненасыщенных жирных кислот и простагландинов [13,18,19].

Согласно результатам исследований, показавших роль системных заболеваний, при которых нарушается метаболическая функция биотина, в развитии возрастной катаракты, можно полагать, что недостаточность в организме биотина является эндогенным кокатарактогенным фактором.

Для подтверждения основных положений экспериментальных исследований нами были проведены клиничко-биохимические исследования у больных возрастной катарактой. В обследование включались пациенты с формами ядерных катаракт, субкапсулярными катарактами, а также пациенты со смешанной формой помутнений (ядерно-корково-субкапсулярными катарактами).

Представлялось выяснить возможную взаимосвязь между скоростью развития различных клинических форм возрастной катаракты и состоянием метаболического статуса биотина. Активность пируват карбоксилазы и коэффициент ее активации биотином исследовались как наиболее объективные показатели метаболического статуса витамина в организме.

Такая постановка исследований позволит нам в будущем установить роль биотина в процессах катарактогенеза и целесообразность использования препаратов этого витамина в составе комплексно-медикаментозного лечения возрастной катаракты.

Цель. Изучить метаболический статус биотина у больных с различными клиническими формами катаракты и скоростью ее развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Для клинического обследования была отобрана группа из 344 больных. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых человек в возрасте от 50 до 70 лет, с остротой зрения 1,0 без коррекции, у которых отсутствовали изменения в хрусталике, подтвержденные биомикроскопически.

В обследование включались пациенты с формами ядерных катаракт (50 человек), субкапсулярными катарактами (71 человек), а также пациенты со смешанной формой помутнений (ядерно-корково-субкапсулярными катарактами) (223 человека).

При ядерной катаракте в области ядра имелось гомогенное помутнение округлой формы серого цвета, в проходящем свете определялось уменьшение интенсивности рефлекса в центральных отделах хрусталика, диффузное

увеличение оптической плотности ядра хрусталика по сравнению с корой. Увеличение ядерной опалесценции оценивали как критерий наличия ядерной катаракты в том случае, если снижалась четкость видения деталей заднекапсулярной зоны.

Субкапсулярная катаракта диагностировалась в том случае, когда дисковидные вакуоли, гранулярные сетчатые или ячеистые помутнения занимали аксиальную или параксиальную площадь, под всей заднекапсулярной площадью в проходящем свете на фоне красного рефлекса была видна темная сетчатость, или под капсулой были видны серые нити или хлопья.

Смешанная катаракта диагностировалась, когда изменения в хрусталике на фоне помутнений, захватывающих зону коры, сочетались с диффузным увеличением оптической плотности ядра хрусталика или его опалесценцией, либо имелись вакуоли, занимающие заднекапсулярную зону, или другие изменения заднекапсулярной области.

У всех пациентов производили определение остроты зрения для дали и близи по обычной методике с помощью таблицы В. Е. Шевалева, помещенной в аппарат Рота. У больных с катарактой определение остроты зрения производили до расширения зрачка и при малой остроте зрения повторно определяли при расширенном зрачке. Рефракцию исследовали объективно на рефрактометре Хартингера фирмы «Карл Цейс». Суточную тонометрию производили тонометром Маклакова весом 10 г по общепринятой методике. Исследование сред осуществляли в проходящем свете по обычной методике. Биомикроскопию хрусталика выполняли с обязательным медикаментозным мидриазом, вызываемым однократной инстилляцией 2-х капель 1 % раствора амизила, при ширине зрачка не менее 7,0 мм, на шелевой лампе фирмы Ipatі (Япония). Офтальмоскопия глазного дна проводилась прямым офтальмоскопом по обычной методике. Забор крови производился в утреннее время, натощак.

В качестве показателей метаболического статуса биотина определялась активность пируват карбоксилазы и коэффициент ее активации экзогенным биотином в крови больных с различными формами возрастной катаракты. Указанные показатели были изучены у соматически здоровых лиц и больных с различными клиническими формами и скоростью прогрессирования возрастной катаракты. Изучение активности пируват карбоксилазы в крови соматически здоровых лиц с прозрачными хрусталиками показало, что активность фермента у этого контингента обследуемых составляет $(M \pm m)$ нкатал/мл.

Данные, полученные при проведении биохимических исследований, представлены в таблицах 1 и 2.

При анализе полученных данных использовались общепринятые статистические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ: В крови больных возрастной катарактой активность пируват карбоксилазы была достоверно снижена, при этом процент ее снижения варьировал в зависимости от клинической формы заболевания. Так, при ядерной катаракте активность фермента составляла $(17,10 \pm 0,49)$ нкатал/мл, а при субкапсулярной форме заболевания — $(14,75 \pm 0,41)$ нкатал/мл. У больных со смешанной формой катаракты активность фермента была еще более низкой и составляла $(12,99 \pm 0,27)$ нкатал/мл. Таким образом, актив-

ность фермента при различных формах возрастной катаракты была понижена: при ядерной на 25, 7 %, при субкапсулярной — на 27,3 % и при смешанной — на 36,3 %.

Таблица 1

Показатели активности пируват карбоксилазы в крови больных с различными клиническими формами возрастной катаракты, в нкат/мл.

Фермент	Статистические показатели	Норма	Формы катаракт		
			Ядерная	Субкапсулярная	Смешанная
Пируват карбоксилаза	n	24	50	71	223
	M	20,28	17,10	14,75	12,92
	SEM	0,51	0,49	0,41	0,27
	SD	2,51	3,48	3,41	3,98
	t		3,996	7,285	12,724
p		0,000	0,000	0,000	

Таблица 2

Показатели коэффициента активации пируват карбоксилазы в крови больных с различными клиническими формами возрастной катаракты.

Статистические показатели	Норма	Формы катаракт		
		Ядерная	Субкапсулярная	Смешанная
n	24	50	71	222
M	1,27	1,54	1,72	1,87
SEM	0,03	0,03	0,03	0,02
SD	0,14	0,21	0,28	0,36
t		6,570	10,145	16,029
p		0,000	0,000	0,000

Анализируя результаты определения метаболической обеспеченности пируват карбоксилазы биотином у больных с различными клиническими формами возрастной катаракты, следует отметить, что показатели коэффициента активации были наиболее существенно повышены при смешанной форме катаракты и составляли 147,2 % по отношению к норме. При ядерной и субкапсулярной формах катаракты относительные величины этого же показателя составляли 121,3 % и 136,4 %. Эти данные свидетельствуют, что при указанных формах возрастной катаракты отмечается метаболический дефицит биотина в организме больных. При этом наиболее высокая степень дефицита характерна для смешанной формы катаракты.

Полученные результаты убедительно доказывают, что нарушение метаболического статуса биотина характерно для развития патологических изменений в хрусталике. Значимые различия в степени нарушения метаболического статуса биотина при различных формах заболевания также свидетельствуют о разных патогенетических механизмах различных клинических проявлений заболевания.

Таким образом, учитывая скорость развития возрастной катаракты, было отмечено, что процесс нарушения метаболического статуса биотина более

выражен у больных при быстром прогрессировании помутнения хрусталика по сравнению с медленным развитием патологического процесса. Это видно из данных, представленных в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Активность пируват карбоксилазы в крови больных возрастной катарактой в зависимости от формы и скорости развития заболевания, (нкат/мл).

Ферменты	Стат. показатели	Формы катаракт и скорость их развития					
		Ядерная		Субкапсулярная		Смешанная	
		Быстрая	Медленная	Быстрая	Медленная	Быстрая	Медленная
Пируват карбоксилаза	n	25	25	25	46	79	144
	M	16,36	17,84	12,60	15,91	11,02	13,97
	SEM	0,52	0,82	0,64	0,44	0,38	0,32
	SD	2,62	4,08	3,20	2,95	3,42	3,89
	t	1,526		4,386		5,644	
p	0,134		0,000		0,000		

Таблица 4

Коэффициент активации пируват карбоксилазы в крови больных возрастной катарактой в зависимости от клинической формы и скорости развития заболевания.

Статистические показатели	Формы катаракт и скорость их развития					
	Ядерная		Субкапсулярная		Смешанная	
	Быстрая	Медленная	Быстрая	Медленная	Быстрая	Медленная
n	25	25	25	25	79	143
M	1,62	1,47	1,82	1,62	2,08	1,76
SEM	0,05	0,03	0,06	0,05	0,04	0,04
SD	0,24	0,17	0,30	0,23	0,36	0,32
t	2,348		3,362		6,982	
p	0,027		0,003		0,000	

Наиболее существенная зависимость между степенью нарушения метаболического статуса биотина и скоростью развития патологического процесса в хрусталике характерна для смешанной и субкапсулярной форм катаракты. У пациентов с быстрым развитием заболевания снижение активности пируват карбоксилазы достигало при смешанной форме 45,7 % и при субкапсулярной форме 37,9 %.

Рассматривая данные метаболической обеспеченности пируват-карбоксилазы биотином, необходимо указать, что наиболее высокий метаболический дефицит биотина также отмечался у больных со смешанной и субкапсулярной формами катаракты. Степень активации фермента биотином при смешанной катаракте повышалась более чем в 1,5 раза (163,8%), а при субкапсулярной форме коэффициент активации возрастал на 143,3 %.

У больных с ядерной формой катаракты при ее быстром развитии активность пируват карбоксилазы составляла 80,7 % от нормы, а при медленном — 88,0 %. При этой же форме возрастной катаракты

коэффициент активации был повышен на 27,6 % при быстром развитии и на 11,8 % — при медленном. Эти данные показывают, что при ядерной форме катаракты связь между состоянием метаболического статуса биотина в крови и скоростью развития заболевания наименее выражена.

Заключение. В целом результаты проведенного нами исследования расширяют и дополняют существующие представления о роли витаминов группы В в патогенезе возрастной катаракты. Представленные данные можно рассматривать как клиничко-экспериментальные обоснования для дифференцированного включения биотина в состав витаминного комплекса, рекомендуемого пациентам с начальными формами возрастной катаракты.

Анализируя степень выраженности изменения метаболического статуса биотина при различной скорости патологического процесса, необходимо отметить существенные различия в уровне метаболической обеспеченности при быстром и медленном прогрессировании катаракты. При быстро прогрессирующих изменениях хрусталика отмечались более значительные нарушения метаболического статуса по сравнению с медленным развитием заболевания. В целом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что снижение метаболической обеспеченности организма больных биотином является патогномичным признаком этого заболевания.

Выявленные же нами различия биохимических показателей при различных клинических формах и разной скорости прогрессирования заболевания можно рассматривать как дополнительное свидетельство значимости отмеченных метаболических нарушений в патогенезе возрастной катаракты.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Воскресенская Л. К.** Влияние комплекса биоантиоксидантов на биохимические изменения хрусталика при экспериментальном синдроме перекисидации у кроликов //Вестн. офтальмол. — 1984. — № 4. — С. 66-68.
2. **Павлюченко К. П., Акимова О. Г., Борзенко Б. Г.** Особенности углеводного обмена у больных с возрастной катарактой //Офтальмол. журн. — 1998. № 3. — С. 217-220.
3. **Леус Н. Ф., Метелицына И. П., Цымбалюк Н. А.** Исследование ферментов антирадикальной системы при развитии катаракты //Офтальмол. журн. — 1985. — № 7. — С. 391-394.
4. **Мальцев Э. В., Багиров Н. А.** Эпидемиология катаракт //Офтальмол. журн. — 2001. — № 6. — С. 45-49.
5. **Мальцев Э. В., Павлюченко К. П.** Биологические особенности и заболевания хрусталика. — Одесса: Астропринт, 2002. — 447 с.
6. **Павлюченко К. П., Эль-Бишара Рамзи Адель.** Роль возрастного фактора в метаболическом обеспечении витамином В₁ больных возрастной катарактой // Съезд офтальмол. Украины 10-й: Тезисы докладов. — Одесса, 2002,. — С. 107.
7. **Сергиенко Н. М., Петруня А. М., Пантелеев Г. В.** Аутоиммунные и иммуннокомплексные реакции у больных возрастной катарактой //Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Нове в офтальмології», присвяченої 130-річчю з дня народження акад. В. П. Філатова. — Одеса: Аккорд, 2005. — С. 98-99.
8. **Barros P. S., Saffle A. M., Queiros L. et al.** Blood and aqueous humour antioxidants in cataractous poodles // Can. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 39 (1). — P. 19-24.
9. **Cumming R. G., Mitchell P., Smith W.** Diet and cataract: The blue mountains eye study // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 16. — P. 113-118.
10. **Francis P. J., Berry V., Moore A. T.** Lens biology: development and human cataractogenesis II Trends Genet. — 1999. — Vol. 15 (5). — P. 191-196.
11. **Giblin F. J.** Glutathione: a vital lens antioxidant //J. Ocul. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 16. — P. 121-135.
12. **Harding J.** Cataract: Biochemistry, epidemiology, and pharmacology //New York: Chapman and Hall, first edition. — 1991. — P. 125-194.
13. **Manthey K. C., Griffin J. B., Zempleni J.** Biotin supply affects expression of biotin transporters, biotinylation of carboxylases and metabolism of interleukin-2 in jurkat cells //J Nutr. — 2002. — Vol. 132. — P. 887-892.
14. **Mardach R., Zempleni J., Wolf B.** Biotin dependency due to a defect in biotin transport //J Clin Invest. — 2002. — Vol. 109. — P. 1617-1623.
15. **Ottoneello S., Feroni C., Carta A. et al.** Oxidative stress and age-related cataract //Ophthalmologica. — 2000. — Vol. 214 (1). — P. 78-85.
16. **Pesudovs K., Weisinger H. S., Coster D. J.** Cataract surgery and changes in quality of life measures //Clin Exp Optom. — 2003. — Vol. 1. — P. 34-41.
17. **Reddy V. N.** Glutathione and its function in the lens — an overview //Exp. Eye Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 771-778.
18. **Rodriguez-Melendez R., Griffin J. B., Zempleni J.** Biotin supplementation increases expression of the cytochrome P450 1B1 gene in jurkat cells, increasing the occurrence of single-stranded DNA breaks //J Nutr. — 2004. — Vol. 134 (9). — P. 2222-2228.
19. **Salbert B. A., Astruc J., Wolf B.** Ophthalmologic finding in biotinidase deficiency //Ophthalmologica. — 1993. — Vol. 206 (4). — P. 177-181.
20. **Zempleni J., Mock D. M.** Marginal Biotin Deficiency is teratogenic (minireview) //Proc Soc Exp Biol Med. — 2000. — Vol. 223. — P. 14-21.

Поступила 26.01.2010.

Рецензент д-р мед. наук, проф. Н. Ф. Леус.

METABOLIC STATUS OF BIOTIN IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL FORMS AND DEVELOPMENT RATE OF AGE CATARACT

Kalashnikov V. V.
Donetsk, Ukraine

The metabolic status of the biotin was studied in different forms of cataract and different rate of its development.

There were clinically examined 344 persons who were determined the form and different rate of cataract development. Activity of pyruvate carboxylase and coefficient to its activation by exogenic biotin in blood of cataract patients was determined as indices of the metabolic status of biotin. The data of the indices were studied in somatically healthy persons.

In rapidly progressing changes of the lens more significant disorders of the metabolic status of biotin were noted in comparison with slow development of the disease. The marked deficiency of biotin was revealed in persons with a mixed form of cataract. The differences of the biochemical factors revealed in different clinical forms and different rate of the disease progressing may be considered as an additional criterion of significance of the revealed metabolic disorders in pathogenesis of age cataract.



УДК 617.764.1-006.6-07.001.33

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ СХЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

С. И. Полякова, ст.научн. сотр., канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины»

На підставі вивчення клінічних особливостей, даних інструментального дослідження (КТ і МРТ), імунологічного дослідження, вивчення факторів ризику рецидива пухлини у 110 хворих пухлинами слізозаложи епітеліального генезу (ПСЗЕГ), а також за даними вивчення виживання 234 хворих ПСЗЕГ, які лікувалися в ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України» з 1946 по 2008 рр., розроблена і запропонована робоча класифікаційна схема диференціальної діагностики і лікування хворих ПСЗЕГ.

Ключевые слова: классификация, опухоли слезной железы эпителиального генеза, дифференциальная диагностика, лечение

Ключові слова: класифікація, пухлини слізної залози епітеліального генезу, диференційна діагностика, лікування

Введение. Частота первичных злокачественных опухолей орбиты среди всех злокачественных опухолей человека не превышает 0,1 %, а среди всех первичных опухолей достигает 20 — 28 % [18, 19, 78].

Опухоли эпителиального генеза в орбите развиваются, в основном, в слезной железе и частота их встречаемости среди других видов новообразований орбиты, по данным литературы, колеблется от 7 до 13 % [18, 19, 78, 160].

Характерные анатомо-топографические особенности расположения слезной железы в орбите в области слезной ямки позволяют пальпировать развивающиеся в ней новообразования.

Ранее нами был определен симптомокомплекс, характерный для новообразований слезной железы различного гистогенеза и строения, позволяющий достоверно дифференцировать их между собой, а также изучена дифференциально-диагностическая ценность таких инструментальных методов ис-

следования как рентгенологический, жидкокристаллическая термография, радионуклидный, ультразвуковое сканирование [81].

Нами впервые был разработан метод тонкоигольной аспирационной биопсии и описаны цитогаммы, характерные для различных гистологических типов новообразований слезной железы. Показана диагностическая ценность метода, которая колеблется от 80 до 100 % при различных гистологических типах опухолей [81].

Продолжая исследования особенностей клинического течения, функциональных и инструментальных методов дифференциальной диагностики новообразований слезной железы различного гистогенеза, мы попытались оптимизировать клинкоморфологическую классификацию опухолей слезной железы эпителиального генеза (ОСЖЭГ) и

© С. И. Полякова, 2010