

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА В ЗАКАРПАТСКОЙ ОБЛАСТИ*Т.В. Чендей*

Резюме. В статье рассматриваются результаты исследований особенностей течения и лечения больных инфекционным эндокардитом в условиях Закарпатской области. Проанализировано случаи заболевания у 53 больных, которые были госпитализированы в специализированное учреждение третичного уровня на протяжении 2008-2011 гг.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, лечение.

CURRENT FEATURES OF THE COURSE AND TREATMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN THE ZAKARPATTIA REGION*T.V. Chendei*

Abstract. The paper deals with the results of studies of the features of the course and treatment of patients with infective endocarditis in the Zakarpattia region. Disease cases in fifty-three patients who were hospitalized during 2008-2011, at a tertiary specialized facility have been analyzed.

Key words: infective endocarditis, diagnosis, treatment.

National University (Uzhhorod)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 133-137

Надійшла до редакції 23.10.2012 року

© Т.В. Чендей, 2013

УДК577.15:616-008.3/.5:616.13-004.6:543.635.4

*С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук***РОЛЬ ПАРАОКСОНАЗИ У ФОРМУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ ЗМІН У СУДИНАХ ХВОРИХ НА АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. У результаті проведених досліджень продемонстровано значне зниження активності сироваткової параоксонази в українській популяції хворих на антифосфоліпідний синдром (АФС). Основними чинниками, які впливають на рівень ферменту, були чоловіча стать, вік, артеріальна гіпертензія, тютюнокуріння, порушення ліпідного обміну. Перебіг захворювання та ожиріння суттєвої ролі не відігравали. Встановлено причинно-наслідкові зв'язки низької ферментативної

активності у хворих на АФС та наявності високих титрів антитіл до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1. Зниження рівня параоксонази є предиктором раннього розвитку структурно-функціональних змін у судинах хворих на АФС.

Ключові слова: параоксоназа, антифосфоліпідний синдром, метаболічні фактори ризику, структурно-функціональні зміни судин.

Вступ. Атеросклероз та його ускладнення залишаються головними причинами смертності хворих на антифосфоліпідний синдром (АФС). Чинники, які ведуть до прискореного розвитку серцево-судинних ускладнень загалом і при АФС зокрема, значною мірою не з'ясовані. Більшість науковців пов'язує їх з негативним впливом дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії, надмірній продукції різного класу антифосфоліпідних антитіл тощо [5]. Останнім часом проводяться активні пошуки можливих, так званих «нових» факторів ризику виникнення та прогресування атеросклерозу. Особлива увага приділяється антиоксидантним ферментним системам організму, ключова роль серед яких належить параоксоназі. Параоксоназа представлена кількома формами, кожна з яких володіє антиоксидантною та антиатероген-

ною активністю, запобігає окисдації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), інгібує диференціацію моноцитів у макрофаги, захоплення макрофагами окиснених ЛПНЩ та перетворення останніх в пінисті клітини [13].

Клінічні та експериментальні дослідження цілком переконливо свідчать, що низька активність параоксонази є незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень не лише при ішемічній хворобі серця (ІХС), але й при системних аутоімунних захворюваннях [2, 10, 12]. Водночас можливість впливу активності даного ферменту на розвиток атеросклеротичних змін у судинах у хворих на АФС не з'ясована. Практично не дослідженим залишається зв'язок активності параоксонази з іншими метаболічними факторами серцево-судинного ризику, а також, коли змі-

© С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук, 2013

нюється активність цього ферменту в умовах активного запального процесу.

Мета дослідження. Вивчити активність параоксонази в осіб із різними варіантами АФС та оцінити її зв'язок з перебігом захворювання, дисліпідемією, рівнями антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичним ураженням судин.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 77 пацієнтів, серед яких 34 (24,6 %) особи із первинним антифосфоліпідним синдромом (ПАФС) та 43 (31,2 %) – із вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС). Групи пацієнтів зіставлені за віком та тривалістю захворювання.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 року [6]. Системний червоний вовчак (СЧВ) верифікували на основі критеріїв ACR [4] Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (ІУ), тривалості захворювання. Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізо типу IgG та сумарних антитіл до β_2 -глікопротеїну-1 (β_2 -ГП). Вміст антикардіоліпінових антитіл ізо типу IgG визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору фірми “Trinity Biotech Captia”, США – Ірландія. Вміст антитіл до β_2 -глікопротеїну-1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору фірми “ORGenTec GmbH”, Німеччина.

Показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначалися за стандартною методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховувалося за формулою Friedwald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 * \text{ТГ})$. Активність параоксонази-арилестерази (КФ 3.1.1.2) у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [3].

Для вивчення функції ендотелію використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії, яку виконували як описано Celermajer D. та співавт. [9]. Ендотелій-залежну вазодилатацію плечової артерії

(ЕЗВДПА) оцінювали за зміною її діаметра, який вимірювали до та після тимчасової оклюзії судини манжеткою тонометра (реактивна гіперемія). Локація плечової артерії асоціювалась із візуалізацією її внутрішнього діаметра та здійснювалась у середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації та спектра потоків крові в режимі імпульсного доплерівського сканування виконували на ультразвуковому сканері “Sonoline 6000 C” (Medisason, Південна Корея) на 30, 60 та 90-й секунди після декомпресії манжетки манометра. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії більше 8 % від вихідного діаметра судини через 30 с після декомпресії. Всі вимірювання ендотеліальної релаксації виконували з 8-ї до 10-ї години ранку.

Товщину комплексу “інтима-медіа” (КІМ ЗСА) визначали під час сканування загальної сонної артерії в В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Всім хворим проводили визначення площі атеросклеротичних бляшок, а також оцінювали ступінь атеросклеротичного ураження судин [14]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм “Microsoft Excel” для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за t-критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як $M \pm m$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на ПАФС та ВАФС має місце суттєве зниження активності сироваткової параоксонази (на 29,8 % та 51 % відповідно) порівняно з такою у практично здорових осіб (табл. 1, рис. 1). Аналіз показав, що чоловіки з ПАФС та ВАФС мали достовірно нижчу активність цього показника, ніж жінки (на 13 % та 23 % відповідно). У групі хворих на ПАФС активність цього ензиму зменшувалась із збільшенням віку. Так, в осіб найстаршої вікової групи активність параоксонази була на 37,4 % нижчою від такої в осіб найменшої вікової групи. У той же час у групі хворих на ВАФС тісних зв'язків між активністю параоксонази з віком не виявле-

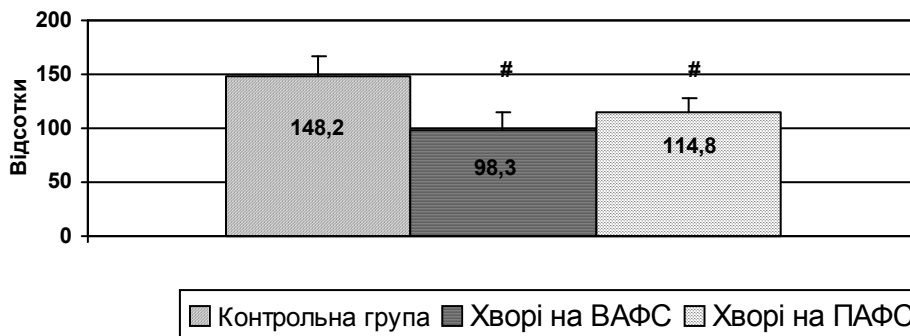


Рис. 1. Активність параоксонази у хворих на антифосфоліпідний синдром та осіб контрольної групи

Примітка. # – достовірна відмінність стосовно контрольної групи

Таблиця 1
Взаємозв'язок активності параоксонази з традиційними факторами ризику у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)

Показник		Параоксоназа, ммоль/л*год	
		ПАФС	ВАФС
жінки		119,2±2,56	100,9±4,15
чоловіки		105,4±6,0*	82,6±7,56*
Вік	До 30 років	136,2±1,71	105,6±11,8
	30-45 років	114,7±2,86*	99,3±5,84
	>45 років	99,0±6,89*	95,2±2,78
Тривалість захворювання	До 5 років	119,3±4,17	99,3±6,60
	5-10 років	113,1±4,96	101,3±5,46
	>10 років	107,00±5,0	88,9±9,50
Без АГ		122,6±3,36	110,5±7,37
З АГ		107,8±3,69*	91,1±3,70*
Не курять		118,0±2,84	101,6±4,21
Курять		102,5±6,42*	81,5±6,46*
ІМТ > 30 кг/м ²		114,9±2,98	100,1±4,88
ІМТ < 30 кг/м ²		114,2±8,12	94,2±5,87

Примітка. * – достовірні відмінності між групами

Таблиця 2
Взаємозв'язок активності параоксонази з ліпідним спектром крові у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)

Показники	Рівні ліпідів	Активність параоксонази, (ммоль/л*год)	
		Абс. вел.	Коефіцієнти кореляції
Хворі на ВАФС			
ЗХС, ммоль/л	Оптимальний	115,5±7,63	-0,53 [#]
	Гранично підвищений	105,8±6,52	
	Високий	81,7±3,320*	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Нормальний	102,7±7,56	0,27 [#]
	Субнормальний	103,1±6,45	
	Низький	84,2±3,20*	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Нормальний	116,0±7,03	-0,46 [#]
	Гранично підвищений	100,8±8,31	
	Високий	85,6±3,89*	
ТГ, ммоль/л	Нормальний	114,0±7,33	-0,41 [#]
	Гранично підвищений	107,9±10,5	
	Високий	87,7±3,91*	
Хворі на ПАФС			
ЗХС, ммоль/л	Оптимальний	124,5±3,16	-0,53 [#]
	Гранично підвищений	112,9±4,23*	
	Високий	98,8±4,75*	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Нормальний	116,7±4,87	0,35 [#]
	Субнормальний	126,9±2,88	
	Низький	103,6±3,41*	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Нормальний	143,9±39,6	-0,51 [#]
	Гранично підвищений	112,5±5,59	
	Високий	103,7±4,24*	
ТГ, ммоль/л	Нормальний	119,2±3,56	-0,36 [#]
	Гранично підвищений	115,8±7,49	
	Високий	104,7±7,49	

Примітка. [#] – достовірні значення коефіцієнта кореляції, * – достовірні відмінності між групами

Таблиця 3

Взаємозв'язок активності параоксонази з маркерами запалення у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)

Показники	Активність параоксонази			
	Хворі на ВАФС		Хворі на ПАФС	
	> 108,9 ммоль/л*год, n=16	≤108,9 ммоль/л*год, n=27	> 108,9 ммоль/л*год, n=23	≤108,9 ммоль/л*год, n=11
ШОЕ, мм/год	27,9±2,81	32,7±2,04	18,4±1,42	19,5±2,04
СРП, мг/л	6,71±0,64	8,19±0,48	5,41±0,42	6,56±0,39
ФНП-α, нг/мл	136,8±18,2	177,7±15,9	97,8±9,46	102,8±11,4
ЛП-1, нг/мл	24,9±2,16	27,3±1,83	18,0±1,57	21,7±1,93
SLEDAI, бали	19,3±1,53	23,0±1,45	-	-
Індекс ушкодження, бали	6,63±0,42	7,81±0,39	-	-

Примітка. 1. * – вірогідні відмінності стосовно осіб з нормальним рівнем параоксонази

Таблиця 4

Взаємозв'язок активності параоксонази з рівнями антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до β₂-глікопротеїну-1 класів IgG, IgA, IgM у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)

Показник	Активність параоксонази, (ммоль/л*год)	
	Абс. вел.	Коефіцієнти кореляції
Хворі на ВАФС, n=43		
антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	107,6±7,16
	позитивні	101,6±6,99
	сильно позитивні	90,4±5,38
Антитіла проти β ₂ -ГП-1	негативні	118,7±9,92
	позитивні	107,85±5,85
	сильно позитивні	87,26±4,23 [#]
Хворі на ПАФС, n=34		
антикардіоліпінові антитіла класу IgG	негативні	125,2±3,72
	позитивні	119,8±4,65
	сильно позитивні	106,8±3,95 [#]
Антитіла проти β ₂ -ГП-1	негативні	129,7±4,44
	позитивні	118,0±4,79
	сильно позитивні	109,1±3,21 [#]

Примітка 1. * – достовірні коефіцієнти кореляції, 2 – “[#]” – вірогідні відмінності стосовно осіб з негативними результатами тесту на наявність антифосфоліпідних антитіл

но. Активність параоксонази досліджуваних груп суттєво не залежала від тривалості захворювання.

Хворі на ПАФС та ВАФС з АГ мали достовірно нижчу активність досліджуваного ензиму, ніж такі без АГ (на 148 % та 21 % відповідно). Аналіз активності параоксонази залежно від тютюнокуріння виявив подібні закономірності. Так, у хворих на ПАФС та ВАФС, які курять, даний показник виявився нижчим на 15,7-23,9 % порівняно з хворими, які не курять. Хворі на ожиріння та без такого, суттєвих відмінностей в активності параоксонази досліджуваних груп не мали.

Таким чином, у хворих на АФС має місце значне зниження активності параоксонази (на 29,8-

51 %) порівняно зі здоровими особами. Рівень цього ензиму знижується більшою мірою в осіб чоловічої статі, хворих на АГ та курінням і слабо залежить від віку (за винятком осіб з ПАФС), тривалості захворювання та надмірної маси тіла.

Ми провели порівняльний аналіз активності параоксонази досліджуваних груп залежно від показників ліпідного обміну (табл. 2). Виявилось, що як у групі хворих на ПАФС так і осіб, хворих на ВАФС із високими рівнями ЗХС, ХСЛПНЩ, ТГ та низькими ХС ЛПВЩ середній рівень параоксонази був достовірно нижчим, ніж в осіб з оптимальними рівнями ліпідів. Так, у хворих на ВАФС, які мали високі рівні ТГ та ХСЛПНЩ,

Таблиця 5

Взаємозв'язок активності параоксонази з ЕЗВДПА, КІМ ЗСА та атеросклеротичними бляшками на ЗСА у хворих на антифосфоліпідний синдром (M±m)

Показники	Активність параоксонази			
	Хворі на ВАФС		Хворі на ПАФС	
	> 108,9 ммоль/ л*год, n=16	≤108,9 ммоль/ л*год, n=27	> 108,9 ммоль/ л*год, n=23	≤108,9 ммоль/ л*год, n=11
КІМ ЗСА (мм)	0,82±0,04	0,99±0,02*	0,75±0,03	0,90±0,02*
Число осіб з КІМ ЗСА>0,90 мм, n (%)	7 (43,7 %)	16 (59,3 %)	3 (13,0 %)	6 (54,5 %)*
Діаметр ПА, мм	3,40±0,10	3,77±0,07*	3,28±0,06	3,64±0,11*
ЕЗВДПА, %	7,14±0,75	5,37±0,78	8,90±0,57	6,80±0,59*
Число осіб зі ЕЗВД ПА ≤8,0%, n (%)	6 (37,5 %)	17 (62,9 %)	5 (21,7 %)	7 (63,6 %)*
Наявність АБ	5 (31,2 %)	14 (51,8 %)	3 (13,0 %)	4 (36,4 %)
Площа АБ, мм	8,26±1,89	8,86±0,95	5,22±0,79	8,86±1,71
Ступінь АБ, бали	0,50±0,22	0,88±0,19	0,15±0,08	0,55±0,25

Примітка. 1. * – вірогідні відмінності стосовно осіб із нормальним рівнем параоксонази

активність параоксонази виявилася вірогідно нижчою на 30-35 %, а в осіб із низькими рівнями ХС ЛПВЩ – на 22 %, ніж в осіб із оптимальними рівнями цих показників. Близька за спрямованістю картина спостерігалася щодо рівня параоксонази і у хворих на ПАФС.

Додаткове підтвердження зв'язку між активністю параоксонази та показниками ліпідного обміну ми отримали при проведенні кореляційного аналізу. Так, активність параоксонази у хворих на ПАФС та ВАФС виявляла обернені тісні кореляційні зв'язки з рівнями ХС ЛПВЩ і прями тісні з ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ.

Як активність запального процесу (за рівнями ШОЕ, СРП, ІЛ-1, ФНП-α) співвідноситься з порушенням активності параоксонази у хворих на АФС оцінено в наступній частині дослідження. Встановлено, що у хворих на ВАФС з низькою (≤108,9 ммоль/л*год) активністю ферменту рівні ШОЕ, СРП та прозапальних цитокінів сироватки крові були на 17-22 % вищими, ніж в осіб з відносно нормальною активністю параоксонази (>108,9 ммоль/л*год). Подібну тенденцію ми спостерігали відносно сумарного показника активності SLEDAI та індексу ушкодження внутрішніх органів. В осіб із ПАФС сироваткова активність параоксонази практично не залежала від показників активності захворювання. Рівень ШОЕ, СРП та прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП-α в осіб із низьким рівнем параоксонази був лише на 6 та 22 % вищим, ніж у жінок з відносно нормальним рівнем.

Результати досліджень, наведених у таблиці 4 показали, що активність досліджуваного ферменту сироватки крові хворих із позитивними та сильно позитивними результатами тестування на наявність антитіл до кардіоліпіну та β₂-глікопротеїну-1 була вірогідно вищою за такі з негативними результатами. У середньому активність параоксонази у хворих на ПАФС та ВАФС

із сильно позитивними результатами антитіл до кардіоліпіну та β₂-глікопротеїну-1 була вищою на 17,9-36 % відповідно, відносно осіб із негативними результатами. Тісний зв'язок між активністю параоксонази з антифосфоліпідними антитілами підтверджено і результатами кореляційного аналізу (r=-0,30-0,35).

У подальшому ми дослідили, як активність параоксонази асоціюється зі структурно-функціональними показниками судин (табл. 5). Встановлено, що у хворих на ВАФС із низьким (≤108,9 ммоль/л*год) рівнем параоксонази показник ЕЗВДПА виявився достовірно нижчим (на 33 %), а товщина КІМ ЗСА вищою (на 20,7 %), ніж у пацієнтів із відносно нормальним рівнем параоксонази. Крім того, частка осіб зі зниженням ЕЗВДПА та потовщенням КІМ ЗСА серед пацієнтів із низьким рівнем параоксонази була на 35,7-67,7 % вищою, ніж серед осіб із відносно нормальним рівнем досліджуваного ферменту. Наявність АБ, їх площа та виразність атеросклеротичного ураження каротидних артерій виявляли також тенденцію до зростання пропорційно зниженої активності параоксонази.

У хворих на ПАФС структурно функціональні зміни судин також тісно асоціювались з активністю параоксонази. Зокрема, в осіб із низьким рівнем ферменту в сироватці крові ЕЗВДПА була на 30,8 % нижчою, ніж така в осіб із нормальним рівнем, а показник КІМ ЗСА був вищим на 28,6 %. Кількість осіб зі зниженням ЕЗВДПА та потовщенням КІМ ЗСА серед осіб із нормальним рівнем параоксонази більш ніж у три рази перевищувала таку в групі зі зниженням активності ферменту. Відповідно в останній групі у 2,7 рази частіше виявлялись АБ та ЗСА.

Таким чином, проведене вперше в українській популяції хворих на АФС дослідження активності сироваткової параоксонази показало, що у хворих на ПАФС, а особливо ВАФС має місце

суттєве (на 29,8 % та 51 % відповідно) її зниження. Виявлені гендерні відмінності в рівнях досліджуваного показника. Зокрема, чоловіки, хворі на ПАФС та ВАФС, мали достовірно нижчу (на 13 % та 23 % відповідно) активність цього ензиму. Виявлені відмінності в активності параоксонази між хворими на ПАФС та ВАФС залежно від віку. Так, у хворих на ПАФС старших за 45 років активність параоксонази була на 37,4 % нижчою від такої в осіб до 30 років. У літературі також повідомляється, що активність цього ензиму у хворих на СЧВ зменшується в процесі репродуктивного старіння [12]. Водночас не виявлено зв'язку активності параоксонази з віком у хворих на ВАФС. Активність параоксонази досліджуваних груп суттєво не залежала від тривалості захворювання. Відсутність такого зв'язку констатували інші дослідники [12].

Ми показали, що хворі на ПАФС та ВАФС з АГ мали достовірно нижчу активність досліджуваного ензиму, ніж такі без АГ (на 48 % та 21 %, відповідно). Тютюнокуріння також підвищувало активність сироваткової параоксонази. Зокрема, хворі на ПАФС та ВАФС, що курять, мали на 15,7-23,9 % нижчий рівень параоксонази ніж ті, які не курять. Наявність ожиріння мало впливало на активність сироваткової параоксонази.

З'ясовано, що сироваткова активність параоксонази у хворих на АФС виявляє досить тісну залежність від порушень ліпідного обміну. Найнижча активність параоксонази реєструвалась у пацієнтів із високими рівнями ЗХС, ХСЛПНЦ та ТГ і низькими ХС ЛПВЦ. Так, якщо в групі хворих на ВАФС з оптимальними рівнями ХСЛПНЦ активність параоксонази дорівнювала $116,0 \pm 7,03$ ммоль/л*год, то в осіб із високими рівнями ХС ЛПНЦ – $85,6 \pm 3,89$ ммоль/л*год або була нижчою на 36,5 %. Кореляційним аналізом також підтверджено наявність тісних асоціативних залежностей між показниками ліпідного обміну з активністю досліджуваного ензиму. Рівні ЗХС, ХС ЛПНЦ та ТГ обернено, а ХС ЛПВЦ прямо корелювали з активністю параоксонази сироватки крові хворих на АФС.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами нещодавніх досліджень, які однозначно демонструють тісний зв'язок між рівнем параоксонази та дисліпідемією [7]. Так, у хворих на ІХС у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД) значне зниження параоксоназної активності асоціювалось із гіпертригліцеридемією, зниженням рівня ЛПВЦ і високими рівнями ЛПНЦ [11]. Також відомий взаємообернений зв'язок інсулінорезистентності з рівнем досліджуваного ензиму [7]. У літературі також повідомляється про існування кореляційних залежностей між порушенням ліпідного обміну, підвищенням індексу атерогенності та концентрацією параоксонази у вагітних [1].

Отримані нами результати дають підставу стверджувати, що рівень досліджуваного ензиму у хворих на АФС слабо залежить від тяжкості захворювання та активності запального процесу. Зокрема, у хворих на ВАФС з низькою ($\leq 108,9$

ммоль/л*год) активністю параоксонази рівень ФНП-а був лише на 19% вищим, ніж у пацієнтів з відносно нормальною активністю параоксонази ($> 108,9$ ммоль/л*год). Ще менш тісну залежність від активності захворювання ми відмічали у хворих на ПАФС. Дані літератури також заперечують існування зв'язку активності параоксонази з маркерами запального процесу [12].

Ми показали, що зниження рівня параоксонази асоціюється з антитільним навантаженням. Зокрема, в осіб із сильно позитивними результатами тесту на наявність антитіл до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1 реєструється вірогідно нижча активність досліджуваного ферменту. Кореляційний аналіз засвідчив, що активність параоксонази хворих на ПАФС та ВАФС виявляла обернений кореляційний зв'язок з антикардіоліпіновими антитілами класу IgG та антитілами проти β_2 -ГП-1 ($r = -0,30$ та $-0,35$).

Отримані нами дані узгоджуються з останніми експериментальними та клінічними дослідженнями, в яких була продемонстрована здатність антифосфоліпідних антитіл інгібувати активність параоксонази [10].

Таким чином, відносна незалежність активності параоксонази від активності запального процесу, і в той же час тісний її зв'язок з антифосфоліпідними антитілами, на нашу думку, свідчить про можливу генетичну природу зниженої активності ферменту у хворих на АФС. У тому, що активність параоксонази в сироватці крові є генетично детермінованою, а генетичний поліморфізм у гені параоксонази-1 є головним детермінантом змін в активності цього ферменту підкреслюється іншими дослідниками [8]. Повідомляється також про існування міжетнічних та міжпопуляційних відмінностей в активності ферменту [8].

Отримані нами дані дозволяють вважати, що зниження параоксоназної активності є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін у судинах у хворих на АФС. У пацієнтів з ПАФС та ВАФС з низькою активністю параоксонази ($\leq 108,9$ ммоль/л*год) реєструвалося вірогідне зростання товщини КІМ ЗСА та зниження ЕЗВДПА порівняно з таким у пацієнтів з оптимальним рівнем. Встановлено також, що частота АБ, їх площа та виразність атеросклеротичного ураження ЗСА також мали тенденцію до збільшення зі зниженням активності параоксонази в сироватці крові.

На нашу думку, описаний вище зв'язок між зниженням активності параоксонази з порушенням функції ендотелію та виразністю атеросклеротичного ураження слід розцінювати як важливий фактор ризику розвитку судинних уражень у хворих на АФС

Висновки

1. У хворих на первинний антифосфоліпідний синдром, а особливо пацієнтів із вторинним антифосфоліпідним синдромом має місце зниження (на 30 % та 51 % відповідно) активності

сироваткової параоксонази, порівняно з практично здоровими особами. Низька активність параоксонази доволі тісно асоціюється з чоловічою статтю, віком (лише у хворих на первинний антифосфоліпідний синдром), артеріальною гіпертензією та тютюнокурінням, а особливо з порушеннями ліпідного обміну і не залежить від перебігу захворювання та ожиріння.

2. Причинами низької активності параоксонази у хворих на антифосфоліпідний синдром є наявність високих титрів антитіл до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1, що вказує на переважно генетичну природу її походження. У середньому активність параоксонази у хворих на антифосфоліпідний синдром із сильно позитивними результатами антитіл до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну-1 була на 17,9-36 % вищою відносно осіб із негативними результатами.

3. Активність параоксонази є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін у судинах у хворих на антифосфоліпідний синдром, оскільки серед осіб із низькою активністю ферменту потовщення комплексу "інтима-медіа", зниження ендотеліязалежної вазодилатації плечової артерії та наявність атеросклеротичних бляшок розвивалися від 1,6 до 3 разів частіше, ніж у пацієнтів із нормальною активністю параоксонази.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження можуть встановити місце параоксонази серед інших метаболічних та традиційних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на антифосфоліпідний синдром.

Література

1. Association of the atherogenic index of plasma and oxidative stress status with weight gain during non-complicated pregnancy / A. Stefanovic, J. Kotur-Stevuljević, A. Vujović [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 1, № 50 (11). – P. 2019-25.
2. Clinical and Genetic Association of Serum Paraoxonase and Arylesterase Activities With Cardiovascular Risk / W.H. Tang, J. Hartiala, Y. Fan [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 2803-2812.
3. Connelly P. W. Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity / P.W. Connelly, G.F. Maguire, D.I. Draganov // *J. Lipid. Res.* – 2004. – Vol. 45 (3). – P. 561-566.
4. Hochberg M.C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the

classification of systemic lupus erythematosus / M.C. Hochberg // *Arthr Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1725.

5. Impaired brachial endothelial function in patients with primary anti-phospholipid syndrome / F. Mercanoglu, D. Erdogan, H. Oflaz [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 58 (11). – P. 1003-1007.
6. International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome / S. Myakis, M.D. Lockshin, A. Atsumi [et al.] // *J. Thromb Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 295-306.
7. Mackness B. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis. In: Reddy ST, ed. Paraoxonases in inflammation, infection and toxicology / B. Mackness, M. Mackness // Dordrecht: Humana Press, 2010. – P. 143-151.
8. New data on the world distribution of paraoxonase (PON1 Gln 192-Arg) gene frequencies / R. Scacchi, R.M. Corbo, O. Rickards [et al.] // *Hum Biol.* – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 365-373.
9. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
10. Paraoxonase 1 activity and genotyping in systemic lupus erythematosus and their relationships with cardiovascular complications / Hala A. Abdel-Azeez, Samar M. Sharaf, A. Ahmad [et al.] // *Med. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 10-15.
11. Paraoxonase-1 (PON1) activity in patients with coronary artery diseases and in diabetic patients / K. Amine, A. Atouk, S. Moussamih [et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 2011. – Vol. 69, № 6. – P. 671-677.
12. Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / E. Kiss, I. Seres, T. Tarr [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 83-91.
13. Rosenblat M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases / M. Rosenblat, M. Aviram // *Biofactors.* – 2009. – Vol. 35 (1). – P. 98-104.
14. Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence / I. Wendelhag, O. Wiklund, J. Wikstrand // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 1404-1411.

РОЛЬ ПАРАОКСОНАЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СОСУДАХ БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук

Резюме. В результате проведенных исследований было продемонстрировано значительное снижение активности сывороточной параоксоназы в украинской популяции больных с антифосфолипидным синдромом (АФС). Основными факторами, которые влияют на уровень фермента, были мужской пол, возраст, артериальная гипертензия, курение, нарушение липидного обмена. Течение заболевания и ожирение существенной роли не играли. Установ-

лены причинно-следственные связи низкой ферментативной активности у больных АФС и наличия высоких титров антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеина-1. Снижение уровня параоксаназы является предиктором раннего развития структурно-функциональных изменений в сосудах больных АФС.

Ключевые слова: параоксаназа, антифосфолипидный синдром, метаболические факторы риска, структурно-функциональные изменения сосудов.

THE ROLE OF PARAOXONASE IN THE FORMATION OF ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE VESSELS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

S.V. Shevchuk, Ya.S. Sehed, O.V. Shevchuk

Abstract. As a result of studies carried out by the authors a significant reduction of the serum paraoxonase activity in a Ukrainian population of patients with antiphospholipid syndrome (APS) has been demonstrated. The main factors that affect the enzyme level were the male gender, age, arterial hypertension, tobacco smoking, abnormalities of lipid metabolism. The course of the disease and obesity did not play a significant role. Cause-and-effect relationships between a low enzymatic activity in patients with APS and the presence of high titers of anticardiolipin antibodies and beta-2 glycoprotein I antibodies has been established. A reduction of paraoxonase level is a predictor of an early development of structural and functional changes in the blood vessels of patients with APS.

Key words: paraoxonase, antiphospholipid syndrome, metabolic risk factors, structural and functional changes of blood vessels.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – д. мед. н. Т.О. Ілащук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 137-144

Надійшла до редакції 24.01.2013 року

© С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, О.В. Шевчук, 2013

УДК 618.36-002

О.П. Шендерюк

ФЕРМЕНТНА АКТИВНІСТЬ ТА КОНЦЕНТРАЦІЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ У ТРОФОБЛАСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ЗАПАЛЕННІ ПОСЛІДУ (ГІСТОХІМІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті автор надає кількісні результати власних гістохімічних та імуногістохімічних досліджень ферментної активності та концентрації специфічного плацентарного білка «плацентарної лужної фосфа-

тази» у трофобласті хоріальних ворсинок при різних видах запалення посліду.

Ключові слова: плацентарна лужна фосфатаза, запалення посліду.

Вступ. Запалення посліду є можливою причиною плацентарної недостатності [1, 2]. Одним із найбільш важливих проявів останньої можуть бути порушення стану білків хоріальних ворсинок плаценти [2]. Слід зазначити, що на даний час при запаленні посліду не вивчено стану в такого специфічного білка трофобласта, як плацентарна лужна фосфатаза.

Термінологічна одиниця «лужна фосфатаза» (ЛФ) є груповим поняттям і включає в себе ферментні молекули з різною хімічною будовою, спільною ознакою яких є здатність відщеплювати фосфат від багатьох типів молекул, при цьому ці ферменти проявляють найбільшу активність у лужному середовищі. Плацентарна ЛФ є специфічним для плаценти білком і відіграє важливу роль у функціях плаценти [2]. Концентрацію плацентарної ЛФ можна визначити імуногістохімічним методом, а ферментну активність – завдяки

особливості цього білка, яка полягає в тому, що плацентарна ЛФ є термостабільним ферментом, тобто її ферментні властивості, на відміну від інших ЛФ плаценти, зберігаються навіть після термічної обробки.

Мета дослідження. Встановити кількісні параметри активності та концентрації специфічного плацентарного білка «плацентарної лужної фосфатази» в трофобласті хоріальних ворсинок при різних видах запалення посліду.

Матеріал і методи. Шматочки плаценти фіксували 24 години в нейтральному забуференому за Ліллі 10 % розчині формаліну, після зневоднювання матеріал заливали у парафін-віск. Гістологічні зрізи 5 мкм використовували для постановки імуногістохімічної методики з антитілами проти специфічного плацентарного білка «плацентарної ЛФ». У зазначеній імуногістохімічній методиці використовувалася стрептавідинбіо-