

of women and concomitant gynaecological pathology. According to the results of hysteroscopy it has been revealed that in most cases (94%) childbearing-aged women with uterine leiomyoma are observed to have specific changes as focal endometrial hyperplasia seen in pathologically altered endometrium. In the tissues of the unaffected myometrium in 78% of cases, the expression of receptors to estrogen and progesterone is absent. In submucous myoma receptor dependence on estrogen is absent in 56% of cases, and in 27% of cases this is slight or moderate. The strong correlation is observed respectively in 17% of cases. An important hystomorphological characteristic of patients with intramural nodes of classic morphostructures is a moderate level of expression of estrogen receptors against the background of the normal content of estrogenic receptors in the gland and stroma of proliferative endometrium.

УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

Дубовик Є.І.

ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИВАРІАБЕЛЬНОЇ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ ДЛЯ АНАЛІЗУ ЗВ'ЯЗКУ С1173Т ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИД РЕДУКТАЗИ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Сумський державний університет

Представлені результати визначення С1173Т (rs9934438) поліморфізму гена вітамін К-епоксид редуктази (VKORC1) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) та 124 здорових осіб (контрольна група). Встановлено, що у хворих з інсультом співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) склали 37,1%, 43,5% і 19,4%, (у контролі – 47,6%, 37,9%, 14,5%, $P = 0,178$). Результати мультиваріабельного регресійного аналізу показали, що навіть після поправки на вік, стать, звичку паління, індекс маси тіла та артеріальну гіпертензію, жоден з генотипів не був асоційований з ризиком розвитку ІАТІ.

Ключові слова: вітамін К-епоксид редуктаза, алельний поліморфізм, ішемічний інсульт.

Роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням «Зв'язок алельного поліморфізму «генів ектопічної кальцифікації» з розвитком поширених серцево-судинних хвороб та їх ускладнень», № держ. реєстрації: 0115U000688.

Вступ

Вітамін К-залежні білки відіграють важливу роль у процесах коагуляції крові, кальцифікації судинної стінки та метаболізмі кісткової тканини. Необхідною умовою активації цих білків є γ -карбоксілювання під час посттрансляційної модифікації [3]. Одним з ферментів, що задіяний в цьому процесі шляхом відновлення вітаміну К 2,3-епоксиду до вітаміну К гідрохінону, є вітамін К-епоксид редуктаза (VKORC1) [6]. Остання є точкою прикладання дії похідних кумарину, а кілька генетичних варіантів гена VKORC1 значною мірою впливають на чутливість до антикоагулянтної терапії [8]. Матриксний Gla-протеїн (MGP), що є вітамін К-залежним білком, має велике значення для захисту стінок судин від мінералізації. Показано, що в дефіцитних за геном MGP щурів розвивається виражена кальцифікація медії аорти [7]. При цьому інгібування VKORC1 варфарином призводить до значного сповільнення γ -карбоксілювання MGP з подальшим відкладанням солей кальцію у середній шар судин та серцеві клапани [9].

Поліморфізм С1173Т (rs9934438) гена VKORC1 розташований у першому інтроні та входить до поширеного гаплотипу VKORC1*2 [4]. Останній призводить до зниження експресії мРНК, білку та активності вітамін К-епоксид редуктази в осіб з Т/Т генотипом [14]. Таким чином, цілком вірогідно, що у таких пацієнтів пригнічення відновлення вітаміну К може вести до пору-

шення γ -карбоксілювання вітамін К-залежних білків, таких як, наприклад, MGP, та сприяти мінералізації судинної стінки. Ця гіпотеза була підтверджена дослідженням, що продемонструвало асоціацію між вираженою кальцифікацією екстракоронарних судин та тривалим вживанням оральних антикоагулянтів [10]. З іншого боку, слушно припустити, що порушення γ -карбоксілювання вітамін К-залежних факторів згортання крові (протромбін, фактор VII, IX, X) та білків антикоагулянтної системи (протеїн С, S, Z) може ставати причиною тромбогенних ускладнень.

Нещодавні роботи продемонстрували асоціацію одонуклеотидного поліморфізму гена VKORC1 зі збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи ішемічний інсульт в китайській популяції [12] та кальцифікацію аорти серед населення Нідерландів [11]. Натомість два дослідження, проведені в Німеччині, не виявили зв'язку між генетичним поліморфізмом VKORC1 та ішемічною хворобою серця [13] і інсультом [2]. Таким чином, дані щодо зв'язку різних поліморфних локусів гена VKORC1 з розвитком серцево-судинної патології неоднозначні, суперечливі та потребують подальшого вивчення.

Мета дослідження

Провести аналіз зв'язку С1173Т алельного поліморфізму гена VKORC1 з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ).

Матеріали і методи дослідження

Для дослідження була використана венозна кров 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік 64,7 ± 0,73 роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5.

Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, результатами МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [1] на підставі даних анамнезу, особливостей клінічного перебігу хвороби, результатів ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови та ЕКГ. Пацієнти з кардіоемболічним ішемічним інсультом та ішемічним інсультом нез'ясованої етіології виключались із дослідної групи.

Група практично здорових осіб складалася із 124 практично здорових донорів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску та проведення загальноприйнятого неврологічного огляду. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$ за χ^2 -критерієм), однак середній вік першої (76,7 ± 0,93 роки) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено Комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Перед включенням у дослідження всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Визначення С1173Т (rs9934438) поліморфізму гена *VKORC1* проведено за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Венозну кров для генотипування набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл із додаванням калієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) в якості антикоагулянта ("Sarstedt", Німеччина). Кров заморожували та зберігали при температурі -20 °С. ДНК з неї виділяли із використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт rs9934438 поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'-AAGATGAAAAGCAGGGCCTAC -3', зворотного (antisense) – 5'-CCGAGAAAGGTGATTTCCAA -3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Таq-полімерази (ThermoFisher Scientific, США), об'єм

доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація складалася із 33 циклів: денатурація – 94°C (50 с), гібридизація праймерів – 60,0°C (50 с) і елонгація – 72°C (55 с). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин із 3 ОД рестриктази *StyI* (*Eco130I*). Наявність у 1173-й позиції гена *VKORC1* цитозину перешкоджало рестрикції, а при заміні цитозину на тимін рестриктаза *StyI* розщеплювала ампліфікований фрагмент довжиною 195 пар азотистих основ на два фрагменти: 125 та 70 пар основ.

Ампліфікати вивченого фрагмента гена *VKORC1* після рестрикції розділяли в 2,0 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 30 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора (Біоком, Росія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Для порівняння розподілу генотипів у дослідній та контрольній групах, а також для перевірки відповідності цих розподілів рівновазі Харді-Вайнберга застосовували χ^2 -критерій Пірсона. З метою встановлення ризику розвитку ІАТІ розраховували відношення шансів (OR) та 95% довірчий інтервал (CI) для чотирьох основних моделей успадкування: домінантна (референс – гомозиготи за основним алелем), рецесивна (референс – генотипи із основним алелем), наддомінанта (референс – гомозиготи за основним та мінорним алелями) та адитивна (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем проти гомозигот за основним алелем в якості референсного генотипу). Релеванність моделей успадкування оцінювали за допомогою інформаційного критерію Акайке (ІКА). Такі фактори ризику ІАТІ, як вік, стать, ІМТ, паління та АГ були застосовані в якості коваріат під час мультиваріабельного логістичного регресійного аналізу. Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ вважали статистично значимими.

Результати досліджень та їх обговорення

Генотипування хворих з ІАТІ та осіб контрольної групи за С1173Т поліморфізмом гена *VKORC1* дало змогу з'ясувати частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, перевірити відповідність рівновазі Харді-Вайнберга а також провести порівняння між дослідними групами.

Так, було встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем (С/С), гетерозигот (С/Т) і гомозигот за мінорним алелем (Т/Т) склали 37,1%, 43,5% і 19,4%, а в контрольній групі – відповідно 47,6%, 37,9%, 14,5%. Наведений розподіл у дослідній групі (частота мінорного алеля 0,412) та в контролі (частота мінорного алеля 0,327) не мав статистично достовірних відхилень від очікуваних за

генетично-популяційним законом величин ($P > 0,05$). Частота генотипів за С1173Т поліморфним сайтом гена *VKORC1* також значимо не відрізнялась і між групами порівняння ($P = 0,178$). На-

томість, різниця в розподілі алелів у хворих з ІАТІ та представників контролю наближалась до рівня статистичної значимості ($P = 0,057$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота алелів та генотипів за С1173Т поліморфізмом гена *VKORC1* у хворих з ІАТІ та контрольних осіб

Генотип	Контрольна група			Хворі з ІАТІ			P
	n	%	95% CI	n	%	95% CI	
С/С	59	47,6	38,8-56,4	63	37,1	29,8-44,3	0,178
С/Т	47	37,9	29,4-46,4	74	43,5	36,1-51,0	
Т/Т	18	14,5	8,3-20,7	33	19,4	13,5-25,4	
Алель							
С	165	66,5	60,7-72,4	200	58,8	53,6-64,1	0,057
Т	83	33,5	27,6-39,3	140	41,2	35,9-46,4	

Примітка: 95% CI – 95% довірчий інтервал. Значення P розраховане за допомогою χ^2 -критерія Пірсона.

Таблиця 2

Аналіз зв'язку С1173Т поліморфізму гена *VKORC1* з ІАТІ з урахуванням чотирьох основних моделей успадкування

Модель	$P_{спост}$	OR _{спост} (95% CI)	$P_{попр}$	OR _{попр} (95% CI)	ІКА
Домінантна	0,071	1,542 (0,963-2,467)	0,054	1,914 (0,989-3,449)	18,96
Рецесивна	0,275	1,418 (0,757-2,657)	0,701	1,165 (0,535-2,538)	21,00
Наддомінантна	0,333	1,263 (0,787-2,026)	0,055	1,811 (0,989-3,318)	21,28
Аддитивна ^a	0,135	1,475 (0,886-2,455)	0,078	2,058 (0,912-3,926)	20,76
	0,117	1,717 (0,874-3,373)	0,260	1,620 (0,700-3,749)	

Примітка: 95% CI – 95% довірчий інтервал; ІКА – інформаційний критерій Акайке; $P_{спост}$ – спостережене значення P (без поправки на коваріати); OR_{спост} – спостережене відношення шансів; $P_{попр}$ – значення P після поправки на вік, стать, звичку до паління, ІМТ та АГ; OR_{попр} – відношення шансів після поправки на коваріати.

^aПерший рядок в адитивній моделі відображає порівняння С/Т генотипу з С/С генотипом, другий рядок – порівняння Т/Т генотипу з СС генотипом.

Результати аналізу асоціації генотипів за С1173Т поліморфізмом гена *VKORC1* з ІАТІ в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в таблиці 2. Статистично значимий зв'язок для жодної моделі встановлений не був. Для більш поглибленого аналізу ми застосували метод мультиваріабельної логістичної регресії. Останній дозволив дослідити вплив С1173Т поліморфного сайту на розвиток ішемічного інсульту з урахуванням наявності у пацієнтів інших факторів ризику атеросклерозу. Проте, навіть після поправки на вік, стать, звичку паління, ІМТ та артеріальну гіпертензію ризик розвитку ІАТІ у носіїв мінорного алеля (С/Т та Т/Т генотипи) хоча і був у 1,9 (95% CI = 0,989-3,449) рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (С/С генотип) (відповідно до домінантної моделі), але статистична значимість цього не перетнула межі необхідної достовірності ($P_{попр} = 0,054$).

Найменший показник ІКА мала домінантна модель успадкування (18,96). Останнє говорить про те, що саме вона була найбільш релевантною з-поміж інших моделей.

Ішемічний атеротромботичний інсульт являє собою мультифакторіальну патологію, спадковий фактор в якій має полігенну природу. За останні роки значна кількість потенційних генів-кандидатів була вивчена з огляду на їх асоціацію з ішемічним інсультом. З метою пошуку одного з таких генетичних факторів було дослі-

джено роль С1173Т поліморфізму гена *VKORC1* серед населення північно-східного регіону України. Одержані результати комплексного аналізу з урахуванням загальновідомих факторів ризику атеросклерозу показали, що даний поліморфізм не пов'язаний з ризиком розвитку ІАТІ.

У світовій літературі існує незначна кількість робіт, присвячених вивченню ролі rs9934438 локусу з розвитком серцево-судинних хвороб. Результати роботи Teichert et al., в якій проводилось дослідження зв'язку С1173Т поліморфізму гена *VKORC1* з розвитком мінералізації стінок судин (в рамках Rotterdam Study), показали дворазове зростання ризику кальцифікації аорти в носіїв Т-алеля, порівняно з С/С гомозиготами [11]. Автори припустили, що збільшене відкладання солей кальцію у стінку аорти в носіїв Т-алеля може бути пов'язане з уповільненням у-карбоксілювання інгібітора ектопічної кальцифікації MGP. Дослідження Lacut et al., що проведено в рамках EDITH Study, продемонструвало достовірну асоціацію С1173Т поліморфізму з розвитком венозної тромбоемболії [5]. Проте, було показано, що Т-алель мав протективний ефект щодо розвитку тромбозів. Дослідники пояснили, що носії мінорного Т-алеля вірогідно мали меншу концентрацію факторів згортання крові, що неодмінно вело до зниження ризику тромботичних ускладнень.

Що стосується ішемічного інсульту, то лише в

роботі Zhang et al. проведене вивчення ролі C1173T поліморфного локусу гена *VKORC1* у розвитку гострого порушення мозкового кровообігу ішемічного ґенезу в китайській популяції [15]. Результати вчених показали, що С-алель, який в даній популяції є мінорним (частота 0,074), виявився фактором ризику розвитку судинного ураження головного мозку. Такий ефект був пояснений меншою чутливістю до кумаринових антикоагулянтів у пацієнтів з С/Т та Т/Т генотипами.

Неоднозначність результатів аналізу зв'язку поліморфізму першого інтрона гена *VKORC1* з поширеними серцево-судинними захворюваннями та варіативність їх інтерпретації може бути пояснена з одного боку відмінністю в частоті алелів в різних популяціях, а з іншого – вираженою гетерогенністю вітамін К-залежних білків, біологічна активність яких багато в чому залежить від функціонування вітамін К-епоксид редуکتازی. Встановлення остаточного висновку щодо ролі генетичного поліморфізму *VKORC1* у розвитку серцево-судинних захворювань вимагає збільшення кількості спостережень та залучення осіб з різних популяцій.

Висновки

Результати проведеного дослідження продемонстрували, що у представників української популяції відсутній зв'язок між частотою генотипів за поліморфізмом C1173T гена *VKORC1* і розвитком ІАТІ. Як до, так і після поправки на вік, стать, звичку паління, індекса маси тіла та артеріальну гіпертензію жоден з генотипів за поліморфним сайтом C1173T не був асоційований з ризиком розвитку ішемічного інсульту.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні зв'язку інших поліморфних варіантів гена *VKORC1* з розвитком як ішемічного інсульту, так і інших поширених мультифакторіальних хвороб, зокрема гострого коронарного синдрому та цукрового діабету 2 типу.

Реферат

ПРИМІНЕНИЕ МУЛЬТИВАРИАБЕЛЬНОЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ АНАЛИЗА СВЯЗИ C1173T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ВИТАМИН К-ЭПОКСИД РЕДУКТАЗЫ С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Дубовик Е.И.

Ключевые слова: витамин К-эпоксид редуктаза, аллельный полиморфизм, ишемический инсульт.

Представлены результаты определения C1173T (rs9934438) полиморфизма гена витамин К-эпоксид редуктазы (*VKORC1*) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 здоровых лиц (контрольная группа). Установлено, что у больных с инсультом соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю составило 37,1%, 43,5% и 19,4% (в контроле – 47,6%, 37,9%, 14,5%, $P = 0,178$). Результаты мультивариабельного регрессионного анализа показали, что даже после поправки на возраст, пол, привычку курения, индекс массы тела и артериальную гипертензию, ни один из генотипов не был ассоциирован с риском развития ИАТИ.

Література

1. Adams H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
2. Arnold M-L. Single nucleotide polymorphisms in the *VKORC1* gene and the risk of stroke in the Southern German population / M-L. Arnold, C. Lichy, I. Werner [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 100 (4). – P. 614–617.
3. Berkner K.L. Vitamin K-dependent carboxylation / K.L. Berkner // *Vitamins and Hormones*. – 2008. – Vol. 78. – P. 131–156.
4. Geisen C. *VKORC1* haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation / C. Geisen, M. Watzka, K. Sittler [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 94 (4). – P. 773–779.
5. Lacut K. Vitamin K epoxide reductase genetic polymorphism is associated with venous thromboembolism: results from the EDITH Study / K. Lacut, C. Larramendy-Gozal, L. GalG [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 2020–2024.
6. Li T. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase / T. Li, C.-Y. Chang, D.-Y. Jin [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 427 (6974). – P. 541–544.
7. Luo G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein / G. Luo, P. Ducy, M.D. McKee [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 386 (6620) – P. 78–81.
8. Manolopoulos V.G. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants / V.G. Manolopoulos, G. Ragia, and A. Tavidou // *Pharmacogenomics*. – 2010. – Vol. 11 (4). – P. 493–496.
9. Price P.A. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves / P.A. Price, S.A. Faus, M.K. Williamson // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18 (9). – P. 1400–1407.
10. Renneberg R.J. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans / R.J. Renneberg, B.J. Van Varik, L.J. Schurgers [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 115 (24) – P. 5121–5123.
11. Teichert M. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (*VKORC1*) polymorphism and aortic calcification: the Rotterdam study / M. Teichert, L.E. Visser, R.H.N. Van Schaik [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 771–776.
12. Wang Y. *VKORC1* haplotypes are associated with arterial vascular diseases (stroke, coronary heart disease, and aortic dissection) / Y. Wang, W. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113 (12). – P. 1615–1621.
13. Watzka M. Functional promoter polymorphism in the *VKORC1* gene is no major genetic determinant for coronary heart disease in Northern Germans / M. Watzka, A. Nebel, N.E. El Mokhtari [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 97 (6). – P. 998–1002.
14. Yuan H.-Y. A novel functional *VKORC1* promoter polymorphism is associated with interindividual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity / H.-Y. Yuan, J.-J. Chen, M.T.M. Lee [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2005. – Vol. 14 (13). – P. 1745–1751.
15. Zhang H. Association between *VKORC1* gene polymorphisms and ischemic cerebrovascular disease in Chinese Han population / H. Zhang, L. Yang, Q. Feng [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2014. – Vol. 53 (2). – P. 166–170.

Summary

ANALYSIS OF VITAMIN K EPOXIDE REDUCTASE COMPLEX SUBUNIT 1 (VKORC1) GENE C1173T POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE BY USING MULTIVARIABLE LOGISTIC REGRESSION
Dubovyk Ye.I.

Key words: vitamin K epoxide reductase, complex subunit 1, gene polymorphism, ischemic stroke.

This article describes the results of vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene C1173T (rs9934438) polymorphism determining in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IAS) and 124 healthy subjects (control group) analyzed by using multivariable logistic regression. The ratio of main homozygotes, heterozygotes and minor homozygotes in case cohort was 37.1%, 43.5% and 19.4% while in control group was 47.6%, 37.9%, 14.5% respectively, (P = 0.178). Results of multivariable logistic regression analysis showed that none of genotype was associated with IAS development even after correction for age, sex, smoking status, body mass index and hypertension.

УДК 616-056.3:613.26/.29]-07

Зубченко С.О., Юр'єв С.Д., Ликова М.А.

КОМПОНЕНТНИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ «НЕБАЖАНИХ» РЕАКЦІЙ НА ПРОДУКТИ ХАРЧУВАННЯ

Львівський національний університет імені Данила Галицького

*Українська школа молекулярної алергології та імунології, м. Київ

Щороку прослідковується зростання проявів алергопатологічних порушень. Значний відсоток цих реакцій виникає після споживання харчових продуктів. В останні роки в зв'язку з розвитком клінічної імунології та алергології з'явилися нові можливості диференціювати істинні алергічні реакції на їжу від реакцій іншого генезу. У даній статті з великої кількості пацієнтів ми вибрали для прикладу кілька клінічних випадків, асоційованих з проявами харчової алергії з метою продемонструвати необхідність визначення сенсibilізуючого профілю і проведення компонентної діагностики для грамотної верифікації діагнозу і адекватного вибору тактики лікування. Нами визначено, що прояви харчової алергії у більшості випадків бувають внаслідок перехресних реакцій між близькосторідними молекулами білкових родин. Окрім цього ми акцентуємо увагу на необхідності диференційного підходу до діагностики проявів «небажаних» реакцій на продукти харчування у випадках ферментативної недостатності чи бактерійних інфекцій. Компонентні дослідження дають альтернативну можливість діагностики істинної харчової алергії за умов неможливості проведення провокаційних проб.

Ключові слова: харчова алергія, молекулярна діагностика, толерантність до гістаміну.

Дана робота є фрагментом НДР «Оцінка взаємозв'язку імунологічних, генетичних, гормональних механізмів вторинних системних васкулітів та полі імунопатології за умов системних захворювань сполучної тканини та оцінка ефективності і безпеки застосування терапії супроводу біофлавоноїдів і бігуанідів», № держ. реєстрації 011U000166.

Вступ

Алергічні захворювання є одними з найпоширеніших хронічних розладів серед дітей і дорослих у цілому світі. З них провідне місце належить харчовій алергії (ХА) [5]. Незважаючи на чітко описані стандарти діагностики ХА, труднощі у практичній медицині часто виникають через велику кількість «небажаних» реакцій на продукти харчування, що часто проявляються ще в ранньому дитинстві та значно погіршують якість життя пацієнта.

Згідно з номенклатурою Європейської академії алергології та клінічної імунології, ХА – це змінена реакція організму на продукти харчування, зумовлена імунологічними та неімунологічними механізмами [7]. Через велику кількість механізмів, що лежать в основі неадекватної реакції організму на харчовий продукт, а також по причині, що не завжди за об'єктивних обставин можна провести «золотий стандарт» - оральну пробу на продукт харчування - проблема існує і вимагає пошуку альтернативних підходів до діагностики у кожному окремому випадку. Інша сторона проблеми – це призначення елімінаційних

дієт, які не у всіх випадках є доцільними та адекватними, а лише обмежують надходження в організм необхідних нутрієнтів (особливо у дитячому та підлітковому віці).

Сьогодні у науковій літературі зустрічаються повідомлення стосовно різних варіантів удосконалення діагностики ХА, а саме стандартизація інструкцій збору анамнестичних даних пацієнтів з реакціями на продукти харчування, виконання патч-тестів, в т.ч. нативних тощо. Значним поступом у вирішенні низки діагностичних проблем в області алергопатології є використання компонентних досліджень (component-resolved diagnostics) [8]. Особливої актуальності вони набувають при веденні пацієнтів з позитивними шкірними прік-тестами до кількох пилоквих і харчових алергенів. У таких випадках компонентна алергодіагностика може проявити максимальну практичну цінність, оскільки вона в рази збільшує інформативність традиційної діагностики, приносячи більше інформації про істинні первинні сенсibilізатори і виокремлює їх від сенсibilізації через перехресну реактивність [1].