

УДК 575.22:616.5-002-056.43-053.2-097

© С.В. Левашева, Э.И. Эткина, А.С. Карунас, Г.Ф. Гималова, Э.К. Хуснутдинова, А.Р. Бикташева, 2014

С.В. Левашева<sup>1</sup>, Э.И. Эткина<sup>1</sup>, А.С. Карунас<sup>2</sup>,  
Г.Ф. Гималова<sup>2</sup>, Э.К. Хуснутдинова<sup>2</sup>, А.Р. Бикташева<sup>1</sup>**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ  
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра РАН, г. Уфа

Для изучения факторов, предрасполагающих к нарушению эпидермального барьера, нами проведен генетический анализ мутаций гена филагрина (FLG) (с.2282del4 и р.Р501Х) у 198 больных детей атопическим дерматитом (АД) и у 63 практически здоровых индивидов. Мутация с.2282del4 встречалась у 12,62% больных АД (в контроле 1,59%;  $p=0,01$ ). В группе больных аллельная частота делеции с.2282del4 была статистически значимо выше (6,57%), чем в контроле (0,80%;  $p=0,02$ ; OR=8,783; CI95% 1,18–65,39). У детей основной и контрольной групп мутация р.Р501Х не обнаружена. В результате проведенного исследования выявлена ассоциация мутации с.2282del4 в гене FLG с развитием АД у детей.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, филагрин, дети.

S.V. Levasheva, E.I. Etkina, A.S. Karunas,  
G.F. Gimalova, E.K. Khusnutdinova, A.R. Biktasheva  
**CLINICAL AND GENETIC FACTORS CONTRIBUTING  
TO THE DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN  
IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

To study susceptibility factors to epidermal barrier disturbance, we have analyzed mutations in the filaggrin (FLG) gene (с.2282del4 and р.Р501Х) in 198 atopic dermatitis (AD) children and 63 healthy individuals. Mutation с.2282del4 was found in 12.62% AD patients and 1.59% controls ( $p=0.01$ ). The allelic frequency of с.2282del4 in AD patients was significantly higher (6.57%) than in controls (0.80%;  $p=0.02$ ; OR=8.783; CI95% 1.18 – 65.39). Mutation р.Р501Х in children of basic and control groups was not found. The study revealed association of с.2282del4 mutation in the FLG gene with AD development in children.

**Key words:** atopic dermatitis, filaggrin, children.

В течение последнего десятилетия происходит рост аллергических заболеваний. В настоящее время в развитых странах каждый третий ребенок страдает атопическим дерматитом (АД), аллергическим ринитом (АР) и/или бронхиальной астмой (БА) [4]. Первым проявлением атопии, как правило, является АД, представляющий собой хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее около 20% детей и почти 3% взрослого населения планеты [5].

В настоящее время нарушение эпидермального барьера является одним из ключевых факторов в патогенезе АД, которое вызывает сухость кожи, нарушает гомеостатические реакции, способствует воспалению и увеличению проникновения аллергенов и раздражителей [11]. Барьерная дисфункция вызвана несбалансированной активацией протеиназ, снижением церамидов и ненасыщенных жирных кислот, а также измененной экспрессией структурных белков, таких как инволюкрин, лорикрин и особенно филаггрин (FLG). Обнаружение мутаций гена *FLG* стало важной вехой в изучении патогенеза АД [12].

Термин «филаггрин» («филаментагрегирующий белок») был впервые введен в 1981

году для описания класса структурных белков рогового слоя эпидермиса. Филаггрин образуется из профилаггина и является ключевым белком, способствующим терминальной дифференцировке эпидермиса и образованию защитного барьера кожи [6].

Показано, что мутации в гене *FLG* чаще встречаются у пациентов с ранним началом АД [10], тяжелым его течением [7] и персистенцией у взрослых пациентов [10]. Особое внимание уделяется двум мутациям в третьем экзоне гена *FLG* – с.2282del4 and р.Р501Х. Первая – делеция (выпадение четырёх нуклеотидов), приводящая к сдвигу рамки считывания, вторая – транзиция, ведущая к появлению стоп-кодона и прекращению дальнейшего синтеза белка [6].

Цель работы – провести анализ клинико-генетических факторов, способствующих развитию АД у детей, проживающих в Республике Башкортостан.

**Материал и методы**

Нами обследовано 198 детей с АД в возрасте от 0 до 18 лет (средний возраст  $9,18 \pm 0,36$  года), находившихся на лечении в детском отделении клиники Башкирского государственного медицинского университета

и детской поликлиники № 8 Орджоникидзевского района г. Уфы.

У всех обследованных детей диагноз заболевания устанавливался и верифицировался на основании современной классификации болезней согласно согласительному документу Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: Программа действия педиатра» (2006 г.) [3]. Критерием включения детей в группы наблюдения являлся установленный диагноз на основании анамнеза и клинической картины заболевания.

Группа контроля представлена 63 детьми той же возрастной группы (средний возраст  $13,79 \pm 0,52$  года) без проявлений аллергических заболеваний (на момент осмотра и в анамнезе) и отягощенной наследственности по атопическим заболеваниям.

Всем детям было проведено общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания (в процессе личной беседы с больным ребенком и его родителями, а также по данным анализа амбулаторных карт (форма 112у)), данные объективного исследования.

У обследованных детей определяли уровень общего IgE-антител в сыворотке крови с помощью метода иммуноферментного анализа, оценивали результаты кожных скарификационных тестов к неинфекционным аллергенам, проведенных в период ремиссии заболевания.

Родители всех участников исследования дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований.

Генетические исследования проводились на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (директор – академик АН РБ, д.б.н., профессор Вахитов В.А.) в лаборатории молекулярной генетики человека (зав. лабораторией – академик АН РБ, д.б.н., профессор Хуснутдинова Э.К.) методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ MS Office Excel 2003, STATISTICA v.6.0. Значимость различий признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. При ожидаемой частоте 5 и менее признаков ис-

пользовался точный критерий Фишера. Парное сравнение частот аллелей и генотипов в основной группе больных и группе контроля производилось на основании расчета отношения шансов (OR) в таблицах сопряженности  $2 \times 2$  с расчетом доверительных интервалов (CI95%). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Для изучения факторов, предрасполагающих к нарушению эпидермального барьера, нами проведен генетический анализ двух наиболее распространенных в европейских популяциях мутаций гена *FLG* – с.2282del4 (с.2282delAGCT) и p.Arg501Ter (p.R501X) у детей основной группы и у здоровых индивидов.

У детей основной и контрольной групп мутация p.R501X не обнаружена.

У больных АД мутация с.2282del4 гена *FLG* выявлена у 25 (12,62%) человек, из них в 96% случаев (24 больных) в гетерозиготном состоянии и в 4% (1 ребенок) – в гомозиготном. В контрольной группе мутация с.2282del4 была выявлена лишь у одного ребенка в гетерозиготном состоянии (1,59%). Таким образом, по результатам наших исследований мутация с.2282del4 гена *FLG* статистически значимо чаще встречалась у больных в сравнении с группой контроля ( $p=0,01$ ).

Нами проанализированы данные о частоте мутации у больных АД в других подобных исследованиях. Так, в Европе нулевые мутации гена *FLG* встречаются у 8-10% от общей численности населения [10]. Российские авторы, занимаясь данной проблемой, выявили, что в выборке пациентов с АД частота делеции с 2282del4 в гене *FLG* составила 9,1% [2]. Ученые ближнего зарубежья, изучая частоту мутаций гена *FLG* у больных аллергодерматозами, обнаружили с 2282del4 у 9,9% пациентов [1].

В нашем исследовании «нормальный» генотип статистически значимо чаще встречался в группе контроля (98,41%) в сравнении с больными АД (87,37%;  $p=0,021$ ; OR=0,112; CI95% 0,015-0,841). В группе больных АД аллельная частота делеции с.2282del4 статистически значимо выше (6,57%), чем в контроле (0,80%;  $p=0,02$ ; OR=8,783; CI95% 1,18–65,39). Таким образом, у индивидов с делецией с.2282del4 шанс заболеть АД практически в 9 раз выше, чем без нее.

В последующем группу больных АД разделили на две подгруппы в зависимости от наличия у них мутаций гена *FLG*. В первую подгруппу больных вошли 25 детей с наличием

ем мутации с.2282del4 (в гомо- и гетерозиготном состоянии). Во вторую подгруппу были включены 173 ребенка, больных АД, у которых данная мутация не обнаружена. Анализ результатов анамнеза обследуемых детей обеих подгрупп показал, что беременные, чьи дети в дальнейшем страдали АД и имели мутацию с.2282del4, статистически значимо чаще наблюдались в женской консультации по поводу гестоза первой половины беременности ( $p=0,034$ ) по сравнению с женщинами, у детей которых также развился АД, но эта мутация отсутствовала. Дети первой подгруппы статистически значимо чаще прикладывались к груди в первые 30 минут после рождения в сравнении с детьми второй подгруппы ( $p=0,036$ ). Таким образом, можно предположить, что при наличии генетических факторов, в частности мутации, раннее прикладывание к груди не обладает протективным эффектом АД.

При сопоставлении частоты сопутствующих острых и хронических заболеваний в подгруппах выявлено, что у детей, больных АД с мутацией гена *FLG*, статистически значимо чаще наблюдались ОРЗ, особенно на втором году жизни ребенка ( $p=0,03$ ).

При детальном изучении аллергопатологии родителей и ближайших родственников больных детей с мутацией с.2282del4 и без нее статистически значимых отличий не установлено ( $p<0,05$ ). Обращает на себя внимание факт наличия статистически значимой более

частой хронической патологии матерей, чьи дети имели мутацию ( $p=0,029$ ), особенно заболеваний желудочно-кишечного тракта ( $p=0,028$ ).

Более того, дети второй подгруппы статистически значимо чаще страдали аллергическими ринитом ( $p=0,043$ ) и конъюнктивитом ( $p=0,025$ ).

В нашем исследовании самый низкий уровень общего сывороточного IgE (от 1 до 10 МЕ/мл) статистически значимо чаще встречался у детей с наличием с.2282del4 ( $p=0,0003$ ).

Результаты настоящего исследования показали, что у детей первой подгруппы АД статистически значимо реже развивался на первом году жизни в сравнении с детьми второй подгруппы ( $p=0,0004$ ). Однако начиная со второго года жизни статистически значимо чаще АД наблюдался у детей, имеющих мутацию с.2282del4 гена *FLG* ( $p<0,05$ ).

Оценивая тяжесть течения АД в подгруппах больных детей, статистически значимых отличий не выявлено. Таким образом, собственные данные совпадают с литературными, в которых не найдена четкая взаимосвязь мутаций гена *FLG* с тяжестью заболевания [8].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о значимости мутации с.2282del4 гена *FLG* в развитии АД у детей, проживающих в Республике Башкортостан.

#### Сведения об авторах статьи:

**Левашева Светлана Владимировна** – ассистент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 223-11-71. E-mail: levashova79@mail.ru.

**Эткина Эсфирь Исааковна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 223-11-71.

**Карунас Александра Станиславовна** – д.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. Тел. 8(347) 235-60-88. E-mail: carunas@list.ru.

**Гималова Галия Фуатовна** – аспирант ФГБУН «Институт биохимии и генетики» УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. Тел. 8(347) 235-60-88. E-mail: galiyagimalova@gmail.com.

**Хуснутдинова Эльза Камилевна** – академик АН РБ, д.б.н., проф., зав. лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУН Института биохимии и генетики УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. Тел. 8(347) 235-60-88.

**Бикташева Альфия Римовна** – к.м.н., доцент кафедры детских болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 223-11-71.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зуева, М.И. Мутации R501X и 2282del4 гена *FLG* у больных аллергодерматозами / М.И. Зуева // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. – 2011. – № 947. – С 93-97.
2. Саликова, Т.И. Клинико-иммунологическая характеристика больных атопическим дерматитом с мутациями в гене филлагрина; автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 23 с.
3. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действия педиатра. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – М., 2004. – 96 с.
4. Clinical manifestations of atopy in children up to two years of age / N. Ilić [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2011. – V.68, №8. – P. 690-695.
5. Danby, S.G. A New Understanding of Atopic Dermatitis: The Role of Epidermal Barrier Dysfunction and Subclinical Inflammation / S.G. Danby, M.J. Cork // J. of Clin. Dermatol. – 2010. – V. 1(2). – P. 33-46.
6. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease / A. Sandilands [et al.] // J. Cell Sci. – 2009. – V.122. – P. 1285-1294.
7. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children / S.J. Brown [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2009. – V.161. – P. 884-889.
8. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis / N. Morar [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2007. – V.127. – P. 1667-1672.
9. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F.J.D.Smith [et al.] // Nat Genet. – 2006. – V.38. – P. 337-342.

10. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood / J.N. Barker [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2007. – V.127. – P. 564-567.
11. Phenotypes of atopic dermatitis / S. Pugliarello [et al.] // Journal der Deutschen Dermatologischen. – 2011. – V.9, №1. – P.12-20.
12. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data / H. Baurecht [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – V.120, №6. – P. 1406-1412.

УДК 617.57/58-001.48-089.882-06-084: 615.273.53

© М.В. Тимербулатов, Р.К. Ибрагимов, Т.Р. Галимов, С.С. Казбулатов, З.З. Кутуев, 2014

М.В. Тимербулатов<sup>1</sup>, Р.К. Ибрагимов<sup>1</sup>, Т.Р. Галимов<sup>2</sup>, С.С. Казбулатов<sup>2</sup>, З.З. Кутуев<sup>2</sup>

### РЕПЛАНТАЦИЯ ПАЛЬЦА КИСТИ

### ПОСЛЕ МЕХАНИЗМА ОТЧЛЕНЕНИЯ «ОТРЫВ»

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

В статье приводятся результаты комплексного лечения 92 пациентов с травматическим отчленением пальцев кисти с механизмом травмы «отрыв». У больных основной группы (38 больных) хирургическое лечение наряду с традиционными этапами реплантации включало резекцию травмированных участков пальцевых артерий и вен после второй неповрежденной отходящей сосудистой ветви с последующим наложением анастомозов.

У больных основной группы в 36 (94,7%) случаях в области проведенных хирургом резекций артерий и вен отсутствовали признаки деструктивных изменений сосудистой стенки.

Таким образом, применение в качестве визуального ориентира второй целой сосудистой ветви для резекции поврежденных пальцевых артерий и вен, предрасполагающих к развитию тромбоза, позволяет в 94,7% (p<0,05) случаев исключить из сосудистой системы травмированные участки артерий и вен у больных с механизмом травмы «отрыв» пальца кисти и способствует снижению риска тромбоза сосудистых анастомозов на 30,8% (p<0,05).

**Ключевые слова:** микрохирургия, реплантация конечностей, взрослые, человек.

M.V. Timerbulatov, R.K. Ibragimov, T.R. Galimov, S.S. Kazbulatov, Z.Z. Kutuev

### FINGER REPLANTATION AFTER AVULSION

The article presents the results of treatment of 92 patients with traumatic abjunction of fingers with the mechanism of injury "avulsion". In the study group (38 patients), along with the traditional stages of replantation, surgical treatment included resection of the injured areas of finger arteries and veins after the second intact feeder vessel branch, followed by anastomoses.

The patients of the main group in 36 (94,7%) cases showed no evidence of destructive changes of the vascular wall in the region of resection of arteries and veins conducted by a surgeon.

Thus, if the second entire vascular branch is taken as a visual cue for the resection of damaged digital arteries and veins, predisposing to thrombosis, it allows in 94.7% (p<0,05) of cases to exclude from the vascular system the injured area of the arteries and veins in patients with the mechanism of injury "avulsion" and reduces the risk of thrombotic vascular anastomoses by 30,8% (p<0,05).

**Key words:** microsurgery, limbs replantation, adults, man.

Кисть играет важную роль в жизни человека и чаще других органов подвергается различным воздействиям, в том числе и травмам. На долю травм кисти приходится 61,8% от общего числа травм верхней конечности [3,4,7,8]. Производственные травмы кисти встречаются в 60% случаев преимущественно у трудоспособного населения в возрасте до 39 лет [2]. Среди травм кисти от 2,6 до 5,4% случаев приходится на травматическое отчленение пальцев или частей кисти [1,9], что в 52,8% случаев приводит к инвалидизации [5]. Зачастую диаметр сосудов отчлененных сегментов не превышает 1 мм. Однако современная микрохирургическая техника позволяет успешно реплантировать данные сегменты с малым диаметром сосудов и нервов [1,6,10]. Несмотря на высокое развитие микрохирургии, остается нерешенной проблема предупреждения развития послеоперационных осложнений, таких как тромбоз сосудистых

анастомозов малого диаметра у больных с механизмом травмы «отрыв».

Цель исследования: повышение эффективности хирургического лечения больных с травматическим отчленением пальца кисти путем удаления поврежденных участков пальцевых артерий и вен из сосудистой системы и формирования сосудистых анастомозов.

#### Материал и методы

В основу работы положены результаты комплексного хирургического лечения 92 пациентов с травматическим отчленением пальцев кисти в городской клинической больнице № 21 за период с 2008 по 2013 гг. Обследуемые больные были разделены на основную группу (38 пациентов) и группу сравнения (54 пациента). Средний возраст лиц группы сравнения составил 46,4±14,64 года, а основной группы 44,6±13,48 года (p=0,94). Подавляющее большинство (71,7%) пациентов были