

УДК 616.594.14-07

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ**Николаева Т.В., Сетко Н.П., Воронина Л.Г.***ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: orenderma@yandex.ru*

В статье описана гетерогенность пациентов с гнездной алопецией, определяющаяся спецификой микроэлементного обмена. Применение методов многомерного анализа позволило создать прогностическую модель, позволяющую на основании содержания железа в биосредах пациентов, прогнозировать специфические отклонения микроэлементного статуса. Представленные данные являются теоретической основой индивидуального подхода к коррекции выявленных нарушений и оптимизации стандартов оказания медицинской помощи пациентам с гнездной алопецией.

Ключевые слова: гнездная алопеция; особенности микроэлементного статуса; прогностическая модель**FEATURES MICROELEMENT STATUS DETERMINING HETEROGENEITY PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA****Nikolaeva T.V., Setko N.P., Voronina L.G.***The Orenburg State Medical Academy of Ministry of Health of the RF, Orenburg, e-mail: orenderma@yandex.ru*

The article describes the heterogeneity of patients with alopecia areata, determines the specificity of microelement exchange. Application of multivariate analysis allowed to create a predictive model based on allowing the iron content in patients bioenvironment predict specific deviations trace element status. The data presented are the theoretical basis of an individual approach to the correction of violations and optimizing the standards of care for patients with alopecia areata.

Keywords: alopecia areata; especially trace element status; the predictive model

Изучению ассоциации микроэлементных нарушений с патологическими процессами в организме человека в последнее время уделяется большое внимание. Это обусловлено новыми экспериментальными данными о влиянии токсичных металлов на важнейшие биологические процессы. Доказано, что при хроническом воздействии кадмия, никеля, мышьяка происходит модификация экспрессии генов, инициация мутагенеза и канцерогенеза [5, 3]. Изменения генной экспрессии под влиянием факторов окружающей среды лежат в основе патогенеза генетически детерминированных мультифакториальных заболеваний [4], к которым относится гнездная алопеция. Клиническая неоднородность, непредсказуемость течения гнездной алопеции [2], зависящие от взаимодействия многочисленных факторов внешней и внутренней среды, требуют применения многомерных методов статистического анализа при обработке материалов научных исследований. Особенность этих методов состоит в том, что они могут оценивать изучаемое явление с учетом изменчивости всех признаков одновременно, при этом, чем меньше условий требует конкретный метод, тем более вероятно, что в результате его применения будут получены выводы, адекватные поставленной цели.

Цель исследования. Целью работы явилось создание прогностической модели

определения специфики микроэлементного статуса пациентов с гнездной алопецией с использованием методов кластерного анализа и классифицирующих деревьев. Применение указанных методов дает возможность распределить совокупность пациентов на группы с учетом ряда признаков и «сформулировать правило», позволяющее относить пациентов к той или иной группе. Предпосылкой к использованию описанного подхода явилось наше предположение о разнонаправленности нарушений микроэлементного статуса у пациентов с гнездной алопецией.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 45 пациентов с гнездной алопецией в возрасте от 2,5 до 62 лет, средний возраст $21,8 \pm 14,5$ лет и 26 здоровых лиц в возрасте от 4 до 64 лет (средний возраст $24,8 \pm 14,8$ лет), составивших контрольную группу. Характеристика элементного статуса основывалась на определении содержания 11 химических элементов (свинец, висмут, кадмий, никель, кобальт, медь, железо, марганец, хром, стронций и цинк) в образцах волос и крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии. Исследование выполнено в санитарно-химической лаборатории Оренбургской государственной медицинской академии (лицензия № Ф-56-01-000-803). Статистическая обработка данных проведена в программе Statistica 10.0. Большая часть представленных значений микроэлементов не подчинялась законам нормального распределения (по критерию Шапиро-Уилка) и представлена в статье в виде медианы и интерквартильного размаха (25-го и 75-го

процентилей), возраст пациентов выражен арифметическим средним и стандартным отклонением. Сравнение значений проведено при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение кластерного анализа позволило распределить пациентов с гнездовой алопецией на 4 кластера. В основе деления пациентов на кластеры лежали такие признаки как возраст, значения уровней свинца, висмута, кадмия, никеля, кобальта, меди, железа, марганца, хрома, стронция и цинка в образцах крови и волос пациентов, – всего 23 признака. Кластер 1 вклю-

чал 13 пациентов, средний возраст которых составил $19,4 \pm 11,4$ года. В кластер 2 вошло 18 пациентов со средним возрастом $26,2 \pm 18,1$ года. Кластер 3 был представлен 11 пациентами, их средний возраст равен $19,6 \pm 12,7$ лет. В кластер 4 вошло 3 пациента с гнездовой алопецией со средним возрастом $13,2 \pm 10,3$ лет.

Сравнительный анализ показателей, характеризующих микроэлементный обмен в кластерах, свидетельствовал как о наличии существенных межкластерных отличий, так и отличий каждого кластера от показателей контрольной группы, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1

Параметры признаков, определяющих кластерную принадлежность пациентов

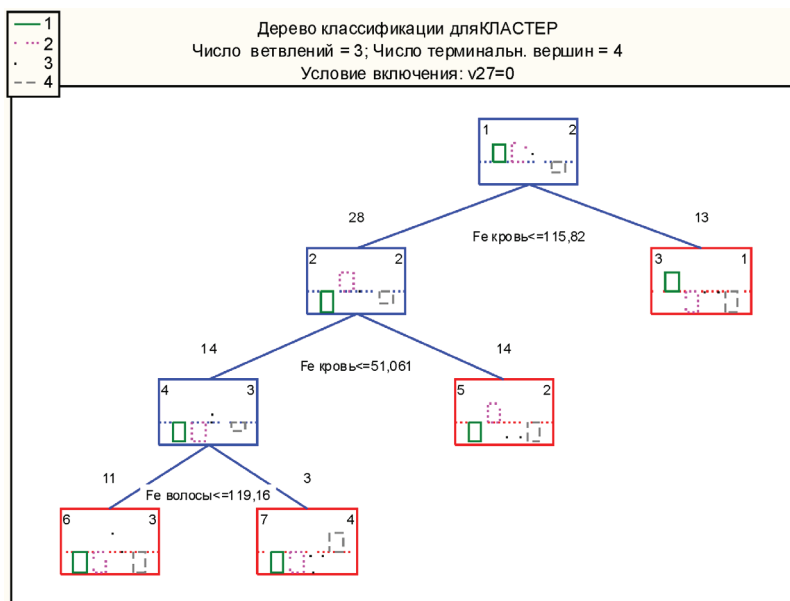
Признак*	Кластер 1 n = 13	Кластер 2 n = 18	Кластер 3 n = 11	Кластер 4 n = 3	Контроль n = 26
Возраст, годы	19,4±11,4	26,2±18,1	19,6±12,7	13,2±10,3	24,8±14,8
Pb волосы	0,51** [0,31; 0,69]	0,48 [0,34; 0,56]	0,57 [0,32; 0,98]	2,36 [0,23; 2,7]	0,15 [0,08; 0,4]
Bi волосы	0,1 [0,03; 0,21]	0,18 [0,06; 0,31]	0,29 [0,17; 0,6]	0,26 [0,097; 0,42]	0,16 [1,00; 0,48]
Cd волосы	0,06 [0,03; 0,09]	0,05 [0,02; 0,09]	0,023 [0,01; 0,05]	0,015 [0,02; 0,06]	0,025 [0,005; 0,09]
Ni волосы	0,76** [0,51; 0,93]	0,76** [0,62; 0,83]	1,02** [0,74; 1,23]	0,62 [0,53; 0,68]	0,125 [0,021; 0,61]
Co волосы	0,17** [0,15; 0,29]	0,22** [0,11; 0,32]	0,21** [0,097; 0,29]	0,03 [0,022; 0,26]	0,08 [0,012; 0,22]
Cu волосы	7,25 [5,0; 7,89]	9,0 [7,38; 11,2]	7,13 [6,19; 13,7]	12,01 [5,4; 19,3]	5,07 [2,63; 11,1]
Fe волосы	25,41** [25,4; 41,3]	29,5** [21,1; 39,0]	45,02** [36,2; 68,4]	154,7** [152,9; 157,6]	3,2 [0,08; 14,3]
Mn волосы	1,55 [1,4; 1,6]	1,6 [1,22; 1,86]	1,67 [1,04; 1,87]	1,5 [1,4; 2,25]	1,55 [0,9; 12,7]
Cr волосы	1,62** [1,26; 1,8]	1,62** [1,28; 1,82]	1,2** [0,71; 2,16]	1,85** [1,64; 2,45]	0,37 [0,03; 0,76]
Sr волосы	1,32 [0,59; 1,9]	0,9 [0,61; 1,32]	3,37** [0,84; 3,93]	2,01 [1,67; 3,23]	0,56 [0,17; 0,86]
Zn волосы	67,82 [57,3; 72,7]	69,3 [66,6; 81,6]	46,5** [42,0; 67,5]	41,5** [22,97; 49,3]	71,39 [64,9; 103,0]
Pb кровь	0,07** [0,03; 0,15]	0,09** [0,06; 0,13]	0,04** [0,007; 0,08]	0,013** [0,003; 0,035]	0,23 [0,18; 0,32]
Bi кровь	0,027 [0,01; 0,064]	0,04** [0,02; 0,06]	0,017** [0,008; 0,04]	0,003** [0,0004; 0,014]	0,07 [0,04; 0,13]
Cd кровь	0,004 [0,003; 0,006]	0,005 [0,002; 0,007]	0,001** [0,0004; 0,001]	0,0008 [0,0004; 0,002]	0,002 [0,002; 0,008]
Ni кровь	0,096 [0,06; 0,12]	0,096 [0,064; 0,12]	0,135 [0,06; 0,155]	0,28 [0,007; 0,37]	0,068 [0,07; 0,082]
Co кровь	0,036 [0,009; 0,08]	0,04 [0,01; 0,07]	0,022 [0,01; 0,03]	0,01 [0,006; 0,013]	0,026 [0,02; 0,04]
Cu кровь	0,92 [0,66; 1,2]	1,09 [0,66; 1,44]	0,25** [0,14; 0,38]	0,199** [0,13; 0,2]	0,78 [0,49; 0,94]
Fe кровь	147,6** [136,3; 168,5]	85,9 [78,5; 95,1]	31,9** [24,1; 38,3]	23,2** [23,14; 49,9]	111,5 [68,4; 134,3]
Mn кровь	0,23** [0,19; 0,28]	0,25** [0,2; 0,26]	0,14 [0,09; 0,21]	0,098* [0,65; 0,12]	0,19 [0,16; 0,19]
Cr кровь	0,12 [0,06; 0,22]	0,13 [0,09; 0,21]	0,017** [0,003; 0,04]	0,017 [0,013; 0,12]	0,05 [0,04; 0,09]
Sr кровь	0,5 [0,42; 0,67]	0,42 [0,14; 0,64]	0,19** [0,15; 0,25]	0,18** [0,16; 0,21]	0,59 [0,49; 0,8]
Zn кровь	3,04 [1,93; 4,23]	2,05** [1,8; 2,65]	2,3 [1,77; 2,7]	2,99 [2,28; 3,28]	2,73 [2,16; 3,15]

Примечание. * – значения микроэлементов в волосах выражены в мкг/г, в крови – в мг/л. ** – статистическая значимость различий с контрольной группой при уровне $p < 0,05$.

Специфичность микроэлементного статуса кластеров была обусловлена, в основном, содержанием железа в волосах и железа, меди и марганца в крови, по которым определялись максимальные межкластерные различия. Кроме того, отличия между кластерами формировались и при участии ряда других микроэлементов. Так, 1 и 2 кластеры характеризовались относительно высокими уровнями кадмия, меди, железа, марганца и хрома в крови. При этом у пациентов 1 кластера отмечены более высокие показатели железа ($p < 0,001$) и цинка ($p = 0,04$) в крови по сравнению с кластером 2. В 3 и 4 кластерах при наличии низких показателей цинка в волосах и кадмия, меди, железа, марганца, хрома и стронция в крови, имелись отличия только по содержанию железа в волосах ($p = 0,01$), уровень которого был выше у пациентов кластера 4. Если описанные выше 1 и 2 кластеры и 3 и 4 кластеры имели ряд общих характеристик, то кластеры 2 и 4, кластеры 1 и 3 и кластеры 1 и 4 отличались друг от друга по широкому спектру микроэлементов. Например, во 2 кластере по сравнению с 4 кластером были зарегистрированы низкие уровни железа ($p = 0,007$) и стронция ($p = 0,02$) в волосах и высокие показатели содержания цинка в волосах ($p = 0,02$) и свинца ($p = 0,04$), висмута ($p = 0,02$), меди ($p = 0,008$), железа ($p = 0,008$) и марганца ($p = 0,007$) в крови. Кластер 3 отличался от кластера 1 высокими уровнями никеля ($p = 0,04$), железа ($p = 0,02$) и стронция ($p = 0,04$) в волосах и низкими концентрациями цинка в волосах ($p = 0,02$) и кадмия ($p = 0,006$), меди

($p = 0,0002$), железа ($p = 0,00003$), марганца ($p = 0,02$), хрома ($p = 0,002$) и стронция ($p = 0,003$) в крови. В кластере 1 по сравнению с кластером 4 имелись низкие значения железа ($p = 0,01$) в волосах и повышенные уровни цинка ($p = 0,01$) в волосах и кадмия ($p = 0,04$), меди ($p = 0,01$), железа ($p = 0,01$), марганца ($p = 0,02$) и стронция ($p = 0,03$) в крови. Интересно, что 1 и 4 кластеры имели противоположные характеристики по содержанию железа в биосредах. Если особенность 1 кластера в отличие от всех других заключалась в минимальном содержании железа в волосах при максимальной его концентрации в крови, то для 4 кластера характерным являлся максимальный уровень железа в волосах и минимальный в крови. Описанная разнонаправленность накопления железа в биосредах определяет специфичность 1 и 4 кластеров. Межкластерных различий в содержании свинца, висмута, кадмия, кобальта, меди, марганца и хрома в волосах не было отмечено, как не было статистически значимых различий в концентрации кобальта и никеля в крови.

Оценка информативности каждого из изучаемых признаков и построение модели, которая позволит относить пациентов, страдающих гнездовой алопецией, к тому или иному кластеру была выполнена с помощью метода классифицирующего дерева. При воспроизведении этого метода было построено дерево, которое позволяет по значениям признаков, включенных в модель (дерево), установить к какому кластеру относятся пациенты (см. рисунок).



Классифицирующее дерево для определения кластерной принадлежности пациентов с гнездовой алопецией на основе показателей микроэлементного обмена

Подставляя значения уровней микроэлементов, входящих в модель (т.е. показатели уровней железа в крови и волосах пациента), и двигаясь по дереву в соответствии с правилом [1], определяется терминальный узел, в котором указан номер кластера. Найденное классифицирующее дерево имеет то достоинство, что оно наглядно показывает как признаки, сформировавшие модель, дают окончательный результат в виде прогноза – кластера, к которому относится конкретный пациент. Практический интерес представляет то, что в построении модели приняли участие лишь два признака, по которым можно определить кластерную принадлежность пациента, несмотря на использование в исследовании широкого спектра микроэлементов двух биосубстратов. Неотъемлемым этапом применения метода классифицирующих деревьев является проверка качества построенной модели. Предпринятая нами оценка качества модели показала, что представленная модель прогнозирует кластерную принадлежность пациентов обучающей и всей вы-

борочной совокупности со стопроцентным качеством.

Для многих задач более важным вопросом является не построение классифицирующего дерева, а вопрос значимости какого-либо признака в формировании изучаемого явления. При анализе ранговой значимости показателей возраста и микроэлементного состава крови и волос, установлено, что наиболее значимыми предикторами, характеризующими гнездную алопецию, являются уровни железа, меди, крови и уровень железа в образцах волос пациентов. Наименее значимыми признаками явились уровни меди, кобальта, свинца и висмута в волосах, имеющие самые низкие ранговые значения. При сопоставлении данных о ранговой значимости признаков, участвующих в построении классифицирующего дерева, и самой модели, становится очевидным, что ведущим предиктором, определяющим межкластерные различия пациентов, является уровень железа в крови и волосах. Данные об информационной значимости признаков, на основе которых строилось классифицирующее дерево, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели информационной значимости признаков, на основе которых строилось классифицирующее дерево

Предикторы	Ранги	Предикторы	Ранги	Предикторы	Ранги	Предикторы	Ранги
Fe крови	100	Mn кровь	36	Cr волосы	24	Mn волосы	20
Cu крови	69	Cd кровь	33	Bi кровь	23	Cu волосы	19
Fe волосы	43	Ni волосы	30	Cd волосы	23	Co волосы	17
Zn волосы	42	Sr кровь	29	Zn кровь	23	Pb волосы	8
Sr волосы	41	Ni кровь	28	Возраст	21	Bi волосы	8
Cr кровь	36	Pb кровь	25	Co кровь	21	–	–

Заключение

Применение методов многомерного анализа при исследовании микроэлементного обмена пациентов с гнездной алопецией позволило выявить гетерогенность исследуемой выборки больных на основании особенностей микроэлементного статуса. Выявленная специфика каждого из кластеров является теоретической основой индивидуального подхода к коррекции выявленных нарушений микроэлементного обмена у пациентов. Предложенная прогностическая модель позволяет отнести пациента к одной из групп, характеризующейся своеобразием обмена микроэлементов, используя лишь два показателя – уровень железа в крови и в образцах волос. Это представляет практический интерес для оптимизации

стандартов оказания медицинской помощи пациентам с гнездной алопецией.

Список литературы

1. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург: ОАО «ИПК «Южный Урал»; 2014. 208 с.
2. Dudda-Subramanya R. Alopecia areata: genetic complexity underlies clinical heterogeneity/ R. Dudda-Subramanya A.F. Alexis, K. Siu, A.A. Sinha // Eur. J. Dermatol. 2007; 17(5): 367–374.
3. Hou L. Environmental chemical exposures and human epigenetics / L. Hou, X. Zhang, D. Wang, A. Baccarelli // Int. J. Epidemiol. 2012; 41(1): 79–105.
4. O’Rahilly S. Human genetics illuminates the paths to metabolic disease/ S. O’Rahilly // Nature. 2009; 462: 307–314.
5. Wang B. Cadmium and its epigenetic effects / B. Wang, Y. Li, C. Shao, Y. Tan, L. Cai // Curr. Med. Chem. 2012; 19(16): 2611–2620.