

ВЗАИМОСВЯЗИ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

О. Прокопович¹,

И. Торшин², кандидат физико-математических наук,

О. Громова³, доктор медицинских наук, профессор,

Е. Гусев¹, академик РАН, профессор,

А. Никонов¹, кандидат медицинских наук

¹РНМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

²Московский физико-технический институт

³Ивановская государственная медицинская академия

E-mail: olgaprokop2605@yandex.ru

Уровни микроэлементов в плазме крови (ПК) перспективны как биомаркеры неврологических состояний пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Установлено наличие 3 кластеров взаимодействий, отражающих статистически достоверные ассоциации между коморбидными видами патологии, уровнями микроэлементов в ПК и диабетической полинейропатией. Анализ кластеров взаимодействий параметров позволил сформулировать перспективные направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, плазма крови, кластеры взаимодействий показателей клинического состояния, микроэлементный баланс.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения крайне распространена. На начальных стадиях снижение кровоснабжения мозга приводит к симптомокомплексу, известному как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) [1]. На фоне неблагоприятных условий (гиподинамия, атерогенная диета, сочетанные дефициты микронутриентов, хроническое воспаление эндотелия сосудов, излишняя активность системы гемостаза и др.) недостаточность мозгового кровообращения усугубляется и приводит к более тяжелой патологии — ишемическому инсульту (ИИ). В России ежегодно регистрируется около 400–450 тыс. случаев мозговых инсультов, так что эта патология занимает 2-е место (21,4%) в структуре общей смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца — ИБС (25,7%) [2].

Факторы риска (ФР) развития ДЭ и ИИ изучены [3], особенно — артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз сосудов, повышенная склонность к тромбообразованию. У пожилых пациентов, как правило, отмечается сочетание нескольких ФР, вклад каждого из которых оценить довольно сложно.

Перспективное направление изучения ФР развития ДЭ и ИИ, а также прогностических маркеров эффективности терапии — исследование уровней микроэлементов (МЭ) в разных биосубстратах. МЭ играют существенную роль в обменных процессах в мозге, являясь химической основой функционирования центральной нервной системы [4]. Ранее изучались различные аспекты взаимосвязи МЭ-состава волос и риска развития ИИ [5], взаимосвязь уровней МЭ в разных отделах мозга с тяжестью инсульта [6].

Плазма крови (ПК) — уникальный биосубстрат, отражающий состояние МЭ-баланса всего организма. Взаимосвязи между содержанием МЭ в ПК и неврологическим состоянием пациентов практически не изучены. В настоящей работе представлены результаты анализа данных о взаимосвязи между клинической картиной ДЭ и содержанием МЭ в ПК.

Для многоуровневого анализа взаимосвязей между параметрами в больших массивах разнородных биомедицинских данных (сотни пациентов, сотни параметров для каждого пациента) использовались современные методы интеллектуального анализа данных, разрабатываемые научной школой акад. РАН Ю.И. Журавлева [7]. Применение именно этих новейших математических методов связано с тем, что обычные статистические модели не обеспечивают исчерпывающего анализа подобных взаимосвязей [8].

В исследование вошли 100 пациентов 60–80 лет (34 мужчин и 66 женщин), проживающих в Московской области и имеющих признаки ДЭ, подтвержденные результатами компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Критерии включения в исследование:

- возраст — 60–80 лет;
- КТ или МРТ указывают на признаки ДЭ, наличие ишемического очага в одном из полушарий или в стволе головного мозга;
- постоянное проживание в Московской области (≥ 5 лет) при отсутствии выездов за ее пределы на срок > 6 мес;
- наличие письменного согласия пациента или его родственников на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование — общесоматические заболевания (указанные в анамнезе или выявленные при обследовании):

- злокачественные новообразования;
- туберкулез;
- аутоиммунные заболевания (бронхиальная астма, ревматизм, полиартрит);
- эндокринные заболевания (исключая сахарный диабет — СД — в стадии компенсации);
- декомпенсированная сердечно-сосудистая и (или) дыхательная недостаточность;
- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность (повышение уровня трансаминаз в крови в ≥ 2 раза);
- инфаркт миокарда (ИМ) в течение последнего года;
- инфекционная патология в острой фазе заболевания;
- профессиональная патология (силикоз, пневмокониоз и т.д.).

Фиксировали время возникновения первых признаков ДЭ, исходя из жалоб пациентов и анамнеза, особенности клинического течения цереброваскулярной недостаточности, проводили инструментальное обследование головного мозга (МРТ, ультразвуковая доплерография, электроэнцефалография) и лабораторную диагностику (общий и биохимический анализы крови, определение липидного профиля, уровней МЭ в ПК).

Для оценки неврологического статуса применяли неврологические шкалы. Шкалу MFI-20 использовали для диагностики и наблюдения динамики астенического синдрома. Оценку моторики осуществляли по Шкале оценки моторики (Motor Club Assessment: Functional Movement Activities); двигательную активность у пожилых пациентов оценивали по шкале Тинетти (Functional Mobility Assessment

in Elderly Patients) [9], псевдобульбарные расстройства – по специальной шкале, учитывающей выраженность функционального дефекта (дизартрии), комплекс аксиальных рефлексов, аффективно-моторную расторможенность. Изменение эмоционального статуса когнитивной функции определяли по шкале тревоги Спилберга, шкале Гамильтона для оценки депрессии; для скрининг-оценки умственного состояния использовали шкалу MMSE. Были также собраны информация о наличии у пациентов основных неврологических состояний – цефалгического синдрома, нарушениях функции памяти, сна, вестибулоатакического, пирамидного, астенического, тревожного и депрессивного синдромов [10] и, кроме того, – сведения о назначенных пациентам лекарственных препаратах (антигипертензивные препараты, антиагреганты, блокаторы кальциевых каналов, нитропрепараты, метаболические, сосудистые и ноотропные средства).

Клиническая картина у пациентов с ДЭ I степени (n=30) отличалась многообразием с преобладанием астенического синдрома; тревожный синдром преобладал над расстройствами движений и когнитивными дефектами; астенический синдром отмечен у 8 больных, астенодепрессивный легкой степени – у 2, невротоподобный – у 3; отмечены когнитивные нарушения в виде снижения оперативной памяти, ослабления внимания, забывчивости (у 18 человек); 17 пациентов указывали на наличие кратковременных головных болей по типу «каски» (больше – теменно-затылочной локализации, носящих характер головной боли напряжения), связанных с метеорологическими условиями и физической нагрузкой. У 8 больных фиксировались нарушения сна (поверхностный сон с яркими сновидениями, трудности засыпания). Наблюдались также негрубые атактические нарушения, больше – вестибулярного (n=7) и мозжечкового (n=5) генеза, легкая пирамидная недостаточность в виде анизорефлексии, односторонних патологических рефлексов (n=3).

У пациентов с ДЭ II степени (n=70), в том числе без острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК (n=43) и с ОНМК в анамнезе (n=27), регистрировались более выраженные атактические нарушения мозжечкового генеза (атаксия, нистагм, интенция, дисметрия; n=47), вестибулярного генеза (системное головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость в позе Ромберга; n=8), лобного генеза (астазия-абазия, адиадохокинез; n=11), а также пирамидная симптоматика в виде оживления рефлексов, наличия патологических рефлексов (n=13), гемипарезы легкой и умеренной степени (n=34).

Цефалгический синдром у пациентов этой группы проявлялся стойкой, упорной, распирающей головной болью (n=36). Амнотический синдром развивался после ОНМК или транзиторной ишемической атаки (ТИА) и проявлялся затруднением ходьбы и олигобрадикинезией. У 4 пациентов отмечены повышение тонуса по пластическому типу, асимметричная ригидность. Наблюдались нарушения сна – бессонница ночью и (или) сонливость в дневное время (n=34). Псевдобульбарный синдром выражался в оживлении рефлексов орального автоматизма, повышении глоточного рефлекса и рефлекса с мягкого нёба. Эмоционально-волевые нарушения характеризовались наличием депрессивного настроения большую часть дня, снижением интереса ко всему или психомоторным возбуждением, несоразмерным чувством вины, снижением способности концентрировать внимание (n=21).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ МЭ В ПК

ПК выделяли по стандартной методике. Образцы плазмы отбирали в пластиковые пробирки. Использовали метод масс-спектрометрии; в качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Полученные растворы анализировали на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме Plasma Quad PQ2 Turbo (VG Elemental, Англия). Данный метод признан наиболее точным и производительным и позволяет с высокой точностью определять количество 68 элементов периодической системы Д.И. Менделеева в разных биосубстратах.

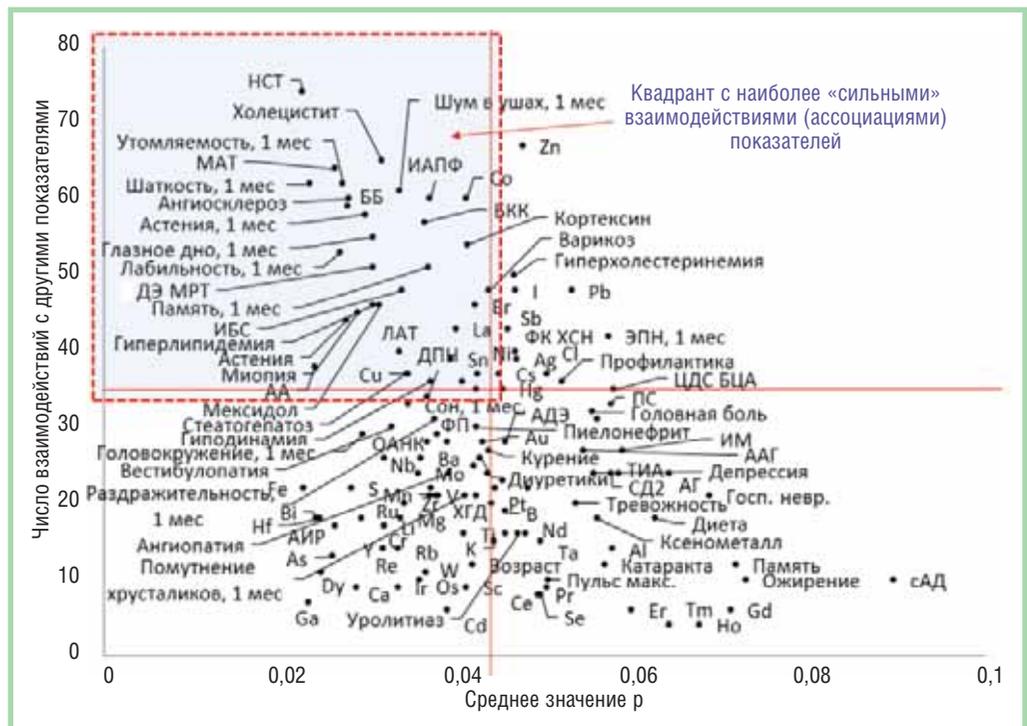


Рис. 1. Диаграмма степени взаимодействия каждого из исследованных показателей с другими; выделен квадрант с показателями, проявившими наиболее сильные взаимодействия; ААГ – антиагреганты; АИР – агонисты амидазолиновых рецепторов; ХГД – хронический гастродуоденит; ББ – β-блокаторы; здесь и на рис. 2: ВКК – блокаторы кальциевых каналов; ЭПН – экстрапирамидные нарушения; ФП – фибрилляция предсердий; ОАМК – облитерирующий атеросклероз нижних конечностей; ФК – функциональный класс; ДПН – диабетическая полинейропатия; ПС – пирамидный синдром; здесь и на рис. 2, 3: Госп. невр. – госпитализация в неврологическое отделение

Для стандартной обработки результатов исследования использовали методы математической статистики: расчет числовых характеристик случайных величин; проверка статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев; корреляционный и дисперсионный анализы. Прогнозируемую и наблюдаемую частоту встречаемости исследуемых признаков сравнивали с помощью критерия χ^2 , t-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовали прикладную программу Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга, чтобы определить интервалы информативных значений параметров, найти их метрические сгущения в пространстве параметров биомедицинского исследования и построить метрические карты, использовали новые математические подходы [11].

По тяжести ДЭ пациентов распределили на 3 группы: 1-я – ДЭ I степени (n=30); 2-я – ДЭ II и III степеней без ОНМК (n=40); 3-я – ДЭ II и III степеней с ОНМК (n=30). Этиологическими факторами ДЭ являлись АГ (у 60%), атеросклероз (n=50), сочетание атеросклероза магистральных и брахиоцефальных артерий и АГ (n=70); 5 пациентов перенесли ИМ, 10 страдали СД типа 2 (СД2) в стадии компенсации.

В ходе исследования были получены величины 145 разнородных параметров: демографических (возраст, пол, гиподинамия, диета, курение и др.), антропометрических и анамнестических (наличие у пациента >30 диагно-

зов по МКБ-10, в том числе неврологических); собрана также информация о приеме препаратов (антиаритмики, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики и др.) и многочисленных неврологических показателях (головная боль, головокружение, шум в ушах, нарушения вестибулярного аппарата, астения, утомляемость и др.). Получены также сведения об уровнях у каждого пациента 68 элементов периодической системы Д.И. Менделеева в ПК (Li, Be, B, Mg, Al, Si, P, S, Cl, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Sb, I, Cs, Ba, La, Ce, Pr, Nd, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U).

Анализировали парные взаимодействия (ассоциации) между исследованными показателями. Каждое из таких *взаимодействий* (например, между возрастом и риском развития ИБС и др.) характеризуется соответствующим значением статистической достоверности (p), а каждый *показатель*, таким образом, – *числом достоверных взаимодействий с другими показателями* и соответственно – значениями p. Чем с большим числом показателей взаимодействует анализируемый показатель и чем меньше соответствующие значения p, тем «сильнее» других этот показатель.

На рис. 1 показана «сила» взаимодействия каждого из исследованных показателей. В квадранте с показателями, проявившими наиболее «сильные» взаимодействия, представлены: показатели неврологического состояния пациен-

тов (ДЭ, нейросенсорная тугоухость – НСТ; мозжечковая атакия – МАТ; лобная атакия – ЛАТ); атеросклеротические нарушения (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, стеатогепатоз, ангиосклероз, варикоз) и коморбидные заболевания (холецистит, ИБС, хроническая сердечная недостаточность – ХСН, астения, миопия); уровни ряда микроэлементов в ПК (Cu, Zn, La, Co, Br, Sb, I, Pb, Sn, Ag), а также изменения неврологической симптоматики через 1 мес. Показаны также результаты анализа взаимодействий между исследованными показателями состояния пациентов (в том числе – и уровнями микроэлементов – МЭ – в ПК) и неврологическим состоянием (рис. 2). Сложный характер взаимодействий между МЭ, метаболизмом и связанными с нарушениями метаболизма особенностями клинической картины обусловил применение в работе современного метода интеллектуального анализа данных – *метода метрических сгущений и метрических карт*.

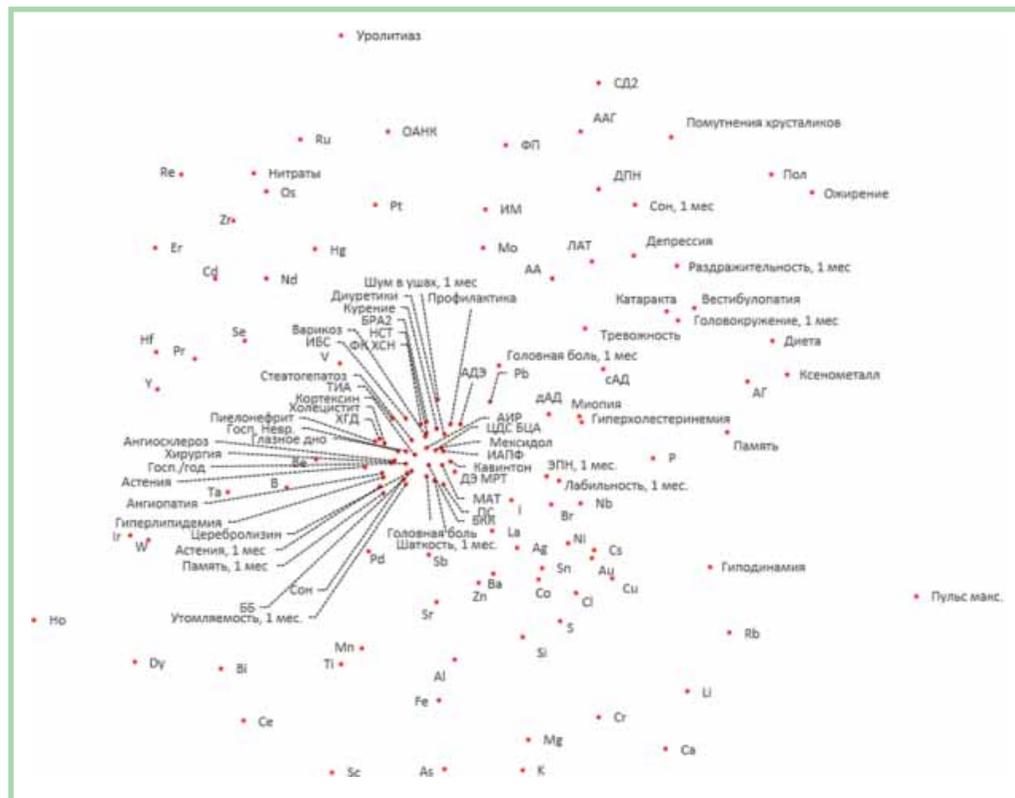


Рис. 2. Метрическая карта исследования; точки на метрической карте – параметры, выявленные в ходе исследования; расстояния между точками – степень статистической значимости взаимодействия исследуемых параметров; чем ближе точки, тем сильнее взаимодействие; АА – антиаритмики; БРА2 – блокаторы ангиотензиновых рецепторов-2; здесь и на рис. 3: госп./год – число госпитализаций за 1 год

Кластеры (сгущения точек) на метрической карте отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты позволил установить наличие 3 кластеров взаимодействий между параметрами исследования (рис. 3). Описанные выше «сильно взаимодействующие» показатели состояния пациентов (см. рис. 1), атеросклеротические нарушения и коморбидные заболевания формируют кластер 1 «Коморбидные патологии», уровни «сильно взаимодействующих» МЭ в ПК преимущественно формируют кластер 2 «Взаимодействия микроэлементов». На метрической карте был найден и еще один кластер взаимодействий – кластер 3 «Лобная атаксия и диабетическая полинейропатия» (см. рис. 3).

Таким образом, все установленные в настоящем исследовании достоверные ассоциации между показателями состояния пациентов можно представить как взаимодействия 3 кластеров показателей – кластера 1 «Коморбидные патологии», кластера 2 «Взаимодействия микроэлементов» и кластера 3 «Лобная атаксия и диабетическая полинейропатия». Эти 3 кластера объединяют почти 80% (112 из 145) изученных показателей состояния пациентов.

Практически все статистически достоверные корреляции, имеющие отношение к состоянию пациентов с ДЭ, сконцентрированы в рамках **кластера 1 «Коморбидные патологии»**. В центральной части кластера 1 представлены исследованные показатели, отражающие подтверждение диагноза ДЭ разными методами: атеросклеротическая дисциркуляторная энцефалопатия (АДЭ), ДЭ по МРТ головного мозга (ДЭ МРТ), цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА).

В табл. 1 приведены ассоциации АДЭ I–III степеней с уровнями МЭ. Формула взаимодействия численного параметра (например, уровень того или иного МЭ в ПК) отражает упорядочение исследованных подгрупп (например, по степени выраженности АДЭ) в соответствии со значениями средних уровней этого параметра в подгруппах. Порядок {1} {2} {3} соответствует прямой корреляции (т.е. возрастанию значений одного параметра при возрастании значений другого), а порядок {3} {2} {1} – обратной корреляции (т.е. убыванию значений параметра при возрастании значений другого параметра).

Формулы взаимодействий позволяют анализировать и наглядно представлять статистически значимые корреляции между численными параметрами. Так, в соответствии с данными табл. 1, более высокие уровни Co, Cu, La и Mn соответствовали достоверно большей степени АДЭ.

В табл. 2 приведены ассоциации АДЭ I–III степеней с

уровнями МЭ. Заметим, что в табл. 2 и 4 приводятся «формулы взаимодействий» исследуемых параметров. «Формула взаимодействия» численного параметра (например, уровень того или иного МЭ в ПК) отражает упорядочение исследованных подгрупп (например, по степени выраженности АДЭ) в соответствии со значениями средних уровней этого параметра в подгруппах. Порядок {1} {2} {3} соответствует прямой корреляции (т.е. возрастанию значений одного параметра при возрастании значений другого), а порядок {3} {2} {1} – обратной корреляции (т.е. убыванию значений параметра при возрастании значений другого параметра).

Ассоциации уровней лантана в ПК с тяжестью ДЭ по МРТ. У обследованных пациентов более высокие уровни лантана в ПК соответствовали большей тяжести ДЭ по МРТ. Поскольку соединения лантана используются как контрастные вещества для проведения МРТ, установленная ассоциация может указывать на то, что МРТ у пациентов с более тяжелыми формами ДЭ проводилась чаще.

Кроме того, более высокие уровни лантана в ПК могут соответствовать более высоким потерям лантана тканями головного мозга. Проведенный ранее сравнительный анализ МЭ-профилей 10 отделов головного мозга при ИИ показал, что по сравнению с зеркальными участками мозга участки мозга с очагом ИИ достоверно беднее лантаном – в 3–4 раза [12].

Исследование состояния пациента с ДЭ методом ЦДС БЦА показало набор ассоциаций, заметно отличающийся от рассмотренных выше для АДЭ и ДЭ по МРТ. Так, риск стеноза артерий, выявляемого посредством ЦДС БЦА (табл. 3), был достоверно ниже при отсутствии ангиопатии сетчатки глаза

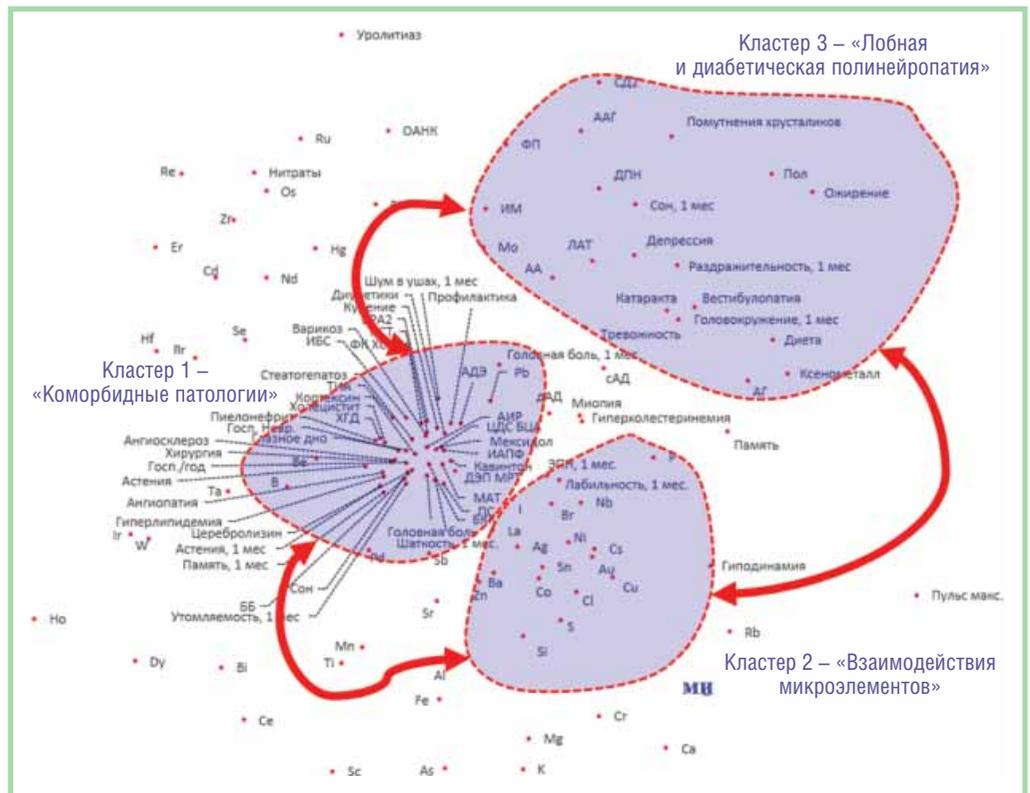


Рис. 3. Метрическая карта исследования с размеченными на ней кластерами «сильных» взаимодействий; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД

($p=6,08 \cdot 10^{-7}$) и НСТ ($p=0,027$); наблюдались тренды к снижению риска стеноза БЦА у пациентов без пиелонефрита ($p=0,071$) и уролитиаза ($p=0,065$).

Анализ МЭ-профиля ПК (табл. 4) показал, что повышенные уровни свинца отмечались при атеросклеротических нарушениях БЦА (по ЦДС БЦА) и были в 2 раза ниже при отсутствии таковых (нет изменений – 23 ± 18 мкг/кг; признаки атеросклероза – 43 ± 40 мкг/кг; стеноз артерии – 53 ± 37 мкг/кг; $p=0,047$). Подобная зависимость наблюдалась и для уровней Со ($p=0,019$) и Zn ($p=0,055$).

Уровни Ag, Sb, Br, I, Cs, Nd были достоверно выше при стенозе БЦА, а при ранних признаках атеросклероза (утолщение интимы) – достоверно ниже (см. табл. 4). Разберем пример ассоциации между уровнями свинца в ПК и наличием атеросклеротических изменений БЦА.

Ассоциации уровней свинца в ПК с тяжестью ДЭ по ЦДС БЦА. У обследованных пациентов более высокие уровни свинца в ПК соответствовали большей тяжести ДЭ по ЦДС БЦА. Как и в случае кобальта, более высокие уровни свинца были ассоциированы с хроническим холециститом (без холецистита – $32,5 \pm 32,5$ мкг/кг, при холецистите – $61,28 \pm 35,10$ мкг/кг; $p=0,000001$), ангиосклерозом (без ангиосклероза – $36,40 \pm 35,76$ мкг/кг, при ангиосклерозе – $51,48 \pm 36,05$ мкг/кг; $p=0,0354$) и НСТ (без НСТ – $39,8 \pm 34,3$ мкг/кг, при НСТ – $52,90 \pm 38,47$ мкг/кг; $p=0,0381$). В то же время не установлено достоверной корреляции непосредственно между уровнями кобальта и свинца в ПК ($p>0,20$). Свинец и элементный кобальт (не входящий в состав цианокобаламина – витамина B_{12}) характеризуются провоспалительным профилем воздействия и проявляют нейротоксические эффекты [13].

Таким образом, анализ данных комплексного обследования 100 пациентов 60–80 лет с ДЭ выявил наличие 3 класте-

ров взаимодействий показателей состояния пациентов. Показано, что тяжесть течения ДЭ достоверно ассоциирована как с общеизвестными ФР (гиперхолестеринемия, гиподинамия, холецистит, АГ, курение и др.), так и с повышенными уровнями Со, Cu, La и Pb в ПК ($p<0,04$).

Таблица 1

Ассоциации АДЭ I–III степеней с уровнями МЭ

МЭ	p	Уровни МЭ в подгруппе АДЭ, мкг/кг	Формула взаимодействия
Со	0,002	1: 2,88±0,84 2: 4,270±2,395 3: 14,77±20,74	{1} {2} {3}
Cu	0,020	1: 1929±871 2: 2489±1326 3: 2732±1143	{1} {2} {3}
La	0,001	1: 0,5295±0,5770 2: 1,267±2,335 3: 1,429±1,025	{1} {2} {3}
Mn	0,065	1: 48,79±10,18 2: 57,59±21,90 3: 54,2±18,5	{1} {2} {3}
Ag	0,023	1: 12,95±5,09 2: 14,98±12,68 3: 10,61±11,30	{3} {2} {1}
V	0,049	1: 10,450±6,059 2: 10,410±3,195 3: 8,510±1,883	{3} {2} {1}

Примечание. Подгруппы АДЭ: 1 – АДЭ I степени; 2 – АДЭ II степени; 3 – АДЭ III степени; фигурные скобки в формуле указывают на статистическую значимость различий; например, {1} {2} соответствует статистически достоверным ($p<0,05$) различиям между значениями параметра в подгруппах 1 и 2, а {1} {2} – отсутствию достоверных различий.

Таблица 2

Ассоциации ДЭ по МРТ с уровнями МЭ

МЭ	p	Уровни МЭ в подгруппе ДЭ по МРТ, мкг/кг	Формула взаимодействия
Ca	0,027	1: 1036,0±230,7; 2: 1124,0±304,3	{1} {2}
Co	0,000004	1: 3,700±2,034; 2: 14,82±20,70	{1} {2}
Cu	0,00127	1: 2260±1209; 2: 2776±1119	{1} {2}
Pd	0,0439	1: 0,890±2,096; 2: 0,975±0,805	{1} {2}
Sn	0,0179	1: 376,9±1569,0; 2: 980±2802	{1} {2}
I	0,000481	1: 2,173±2,213; 2: 6,027±6,190	{1} {2}
La	0,000057	1: 0,978±0,875; 2: 1,443±1,012	{1} {2}
Cl	0,0567	1: 688 667±533 289; 2: 558 771±596 951	{2} {1}
Fe	0,0411	1: 1069,0±590,8; 2: 793,8±270,5	{2} {1}
Br	0,01223	1: 35,20±52,06; 2: 29,23±38,95	{2} {1}
Y	0,01835	1: 0,0935±0,0483; 2: 0,0682±0,0348	{2} {1}
Ag	0,000116	1: 13,89±10,30; 2: 10,53±11,30	{2} {1}
Nd	0,02677	1: 0,02449±0,01120; 2: 0,0122±0,0184	{2} {1}

Примечание. 1 – признаки сосудистой энцефалопатии; 2 – постишемические очаги.

Таблица 3

Ассоциации данных ЦДС БЦА с другими биомедицинскими показателями

Вид патологии	p	Выявленная закономерность
Уролитиаз	0,065	Риск стеноза артерий ниже при отсутствии уролитиаза (ОР – 0,17; 95% ДИ – 0,02–1,24; $p=0,018$)
Пиелонефрит	0,071	Риск стеноза артерий ниже при отсутствии пиелонефрита (ОР – 0,12; 95% ДИ – 0,01–1,00; $p=0,025$)
НСТ	0,027	Риск стеноза артерий ниже при отсутствии НСТ (ОР – 0,14; 95% ДИ – 0,06–0,38; $p=0,00003$)
Ангиопатия сетчатки глаза	0,036	Риск стеноза артерий ниже при отсутствии ангиопатии (ОР – 0,03; 95% ДИ – 0,00–0,28; $p=6,08 \cdot 10^{-7}$)

Примечание. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4
Ассоциации результатов ЦДС БЦА с уровнями МЭ в ПК

МЭ	р	Уровни МЭ в подгруппе ЦДС БЦА	Формула взаимодействия
Pb	0,04646	0: 23±18; 1: 43±40; 2: 53±37	{0} {1 2}
Co	0,01964	0: 3,21±0,60; 1: 3,37±1,51; 2: 9,70±15,81	{0} {1} {2}
Zn	0,05469	0: 493±146; 1: 503±154; 2: 1801±3708	{0} {1} {2}
Ag	0,0403	0: 12,42±5,5; 1: 8,25±2,81; 2: 15,56±14,06	{1} {0 2}
Sb	0,05488	0: 0,36±0,21; 1: 0,15±0,14; 2: 2,67±6,06	{1} {0 2}
Br	0,01038	0: 24,75±28,50; 1: 8,98±10,33; 2: 48,4±59,7	{1} {0 2}
I	0,01538	0: 2,275±1,302; 1: 1,358±1,234; 2: 4,83±5,45	{1} {0 2}
Cs	0,03206	0: 0,128±0,082; 1: 0,084±0,049; 2: 0,34±0,50	{1} {0 2}
Nd	0,02165	0: 0,012±0,005; 1: 0,0050±0,0005; 2: 0,030±0,022	{1} {0 2}
S	0,05707	0: 740 684±980 816; 1: 587 470±183 923; 2: 706 600±215 867	{1} {2} {0}
Cl	0,0489	0: 962 481±644 820; 1: 415 784±263 939; 2: 668 650±584 854	{1} {2} {0}

Примечание. 0 – нет изменений; 1 – признаки атеросклероза (утолщение интимы); 2 – стеноз артерии (атеросклеротические бляшки).

Анализ кластеров взаимодействий показателей клинического состояния и МЭ-баланса пациентов позволил сформулировать перспективные направления дальнейших исследований:

- анализ взаимодействий уровней МЭ с кластером показателей ДПН и ЛАТ;
- анализ информативности и «веса» предикторов ДЭ и неврологических состояний, ассоциированных с ДЭ (с учетом данных МЭ-анализа ПК), в том числе – использование уровней МЭ как единственного источника информации о пациенте;
- анализ различий уровней МЭ и других показателей у пациентов с ДЭ I степени и с ДЭ II и III степеней;

- комплексная оценка клинической динамики у пациентов с ДЭ и эффективности терапии (взаимосвязь интенсивности проявления различных неврологических симптомов с использованием тех или иных препаратов); анализ предикторов эффективности терапии (с учетом МЭ-анализа ПК).

Литература

1. Кадыков А.С. Манвелов Л.С. Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга / М., 2006; с. 8.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемический инсульт / М., 2001; с. 13.
3. Barquera S., Pedroza-Tobias A., Medina C. et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease // Arch. Med. Res. – 2015; pii: S0188-4409(15)00142-3.
4. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. – 2013; 6 (259): 116–29.
5. Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Никонов А.А. и др. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии. Журн. неврол. и психиат. // Инсульт. – 2012; 3: 42–6.
6. Зангиева З.К., Гусев Е.И., Громова О.А. и др. Сравнительный анализ микроэлементных профилей 10 отделов головного мозга при ишемическом инсульте и без ишемических повреждений // Земский врач. – 2013; 4: 21–30.
7. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды / М.: Магистр, 1998; 416 с.
8. Торшин И.Ю. Оптимальные словари итоговой информации на основе критерия разрешимости и их применения в биоинформатике // Распознавание образов и анализ изображений. – 2013; 23 (2): 319–27.
9. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / М., 2004.
10. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни / МЕДпресс-информ, 2012, 554 с ISBN: 978-5-98322-832-0.
11. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Тр. МФТИ. – 2011; 3 (4): 67–76.
12. Зангиева З.К., Гусев Е.И., Громова О.А. и др. Профили уровней микроэлементов в отделах головного мозга и в ликворе при ишемическом повреждении головного мозга // Современная лаборатория. Медицинский алфавит. – 2013; 4: 22–7.
13. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы / М., 2008; 968 с.

RELATIONSHIPS IN THE BLOOD TRACE ELEMENT COMPOSITION IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

O. Prokopovich¹; **I. Torshin**², Candidate of Physicomathematical Sciences; Professor **O. Gromova**³, MD; Professor **E. Gusev**¹, Academician of the Russian Academy of Sciences; **A. Nikonov**¹, Candidate of Medical Sciences
¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
²Moscow Institute of Physics and Technology
³Ivanovo State Medical Academy

Plasma trace element levels are promising as biomarkers for neurological states in patients with dyscirculatory encephalopathy. There are 3 clusters of relationships reflecting the statistically significant associations between comorbidity types, plasma trace element levels, and diabetic polyneuropathy. Analysis of the clusters of relationships between the indicators could define promising directions for further studies.

Key words: dyscirculatory encephalopathy; plasma; clusters of relationships between the indicators of the clinical status; trace element balance.