

Пол и возраст как биологические детерминанты аутоиммунных заболеваний кожи

Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина, Н.П. Сетко

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России
460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6

Цель. Изучить и провести анализ связи аутоиммунных болезней кожи с полом и возрастом.

Материал и методы. Изучение взаимосвязи аутоиммунных заболеваний кожи с полом и возрастом проводилось методами анализа таблиц сопряженности, который включал реализацию критерия Пирсона χ^2 проверки гипотезы о независимости двух номинальных признаков, расчет значений стандартизованных остатков, построение карт соответствия категорий признаков методом анализа соответствий, расчет коэффициентов связи Пирсона, Чупрова и Крамера. Различия признавались статистически значимыми при наблюдаемом уровне значимости $p < 0,05$. При анализе стандартизованных остатков принимались следующие условия: если абсолютное значение стандартизованного остатка ≥ 2 , то считалось, что различия между наблюдаемой и ожидаемой частотой статистически значимы при уровне $p = 0,05$, если стандартизованный остаток $\geq 2,6$, то различия значимы при уровне $p = 0,01$, если стандартизованный остаток $\geq 3,3$, то различия значимы на уровне $p = 0,001$.

Результаты. Аутоиммунные заболевания кожи связаны с полом и возрастом пациентов. Витилиго ассоциировано с мужским, а локализованная склеродермия — с женским полом. Пол как биологический фактор не влияет на возникновение гнездной алопеции, красной волчанки и буллезных дерматозов. Возраст оказывает в целом большее влияние на формирование аутоиммунных дерматозов. Гнездная алопеция ассоциирована с возрастными периодами 0—14 и 30—44 лет, витилиго — с возрастным периодом 18—29 лет, буллезные дерматозы связаны с возрастной группой 60 лет и старше.

Заключение. Пол и возраст оказывают дифференцированное влияние на формирование аутоиммунных дерматозов, являясь биологическими факторами риска их формирования.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания кожи, пол, возраст, таблицы сопряженности.

Sex and age as biological determinants of autoimmune skin diseases

T.V. Nikolaeva, L.G. Voronina, N.P. Setko

SBEI HPE The Orenburg State Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Sovetskaya str., 6, Orenburg, 460000, Russia

Goal. To study and analyze the relationship of autoimmune diseases of the skin to sex and age.

Materials and methods. Study of the relationship of autoimmune of skin diseases to sex and age was performed using contingency table analysis methods, which included the implementation of Pearson χ^2 to test the hypothesis of independence of the two nominal attributes, calculation of standardized residual values, mapping the relevant category attributes using the method of correspondence analysis, calculation of coefficients of communication Pearson, Chuprova and Kramer. Differences were recognized to be statistically significant at the observed level of significance $p < 0,05$. In the analysis of standardized residuals were established the following conditions: if the absolute value of the standardized residuals ≥ 2 , it was considered that the differences between the observed and expected frequencies are statistically significant at the 0,05 level, if standardized residue $\geq 2,6$ the differences are significant at 0,01, if the residue standardized $\geq 3,3$ the differences are significant at the 0,001 level.

Results. Autoimmune skin diseases linked to sex and age of patients. Vitiligo is associated with male sex, localized scleroderma with women. Sex as a biological factor does not affect the appearance of alopecia areata, lupus erythematosus and bullous dermatosis. Age has in general a greater influence on the formation of autoimmune dermatoses. Alopecia areata is associated in the age period 0—14 and 30—44 years, vitiligo with age period 18—29 years, bullous dermatosis linked to the age group 60 years and older.

Conclusion. Sex and age have a differential impact on the formation of autoimmune dermatoses, as biological risk factors of their formation.

Key words: **autoimmune diseases of the skin, sex, age, crosstabs.**

Corresponding author: orenderma@yandex.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 5: 79—85.

■ Пол и возраст человека являются его основными биологическими характеристиками, оказывающими влияние на формирование и течение патологических процессов. Для большинства аутоиммунных заболеваний существуют четкие половые различия, характеризующиеся в подавляющем числе случаев преобладанием заболеваемости женщин [1, 2]. Распространенность аутоиммунных заболеваний в различных регионах мира варьирует, что связывают с влиянием генетических факторов и факторов окружающей среды [3], но тенденции полового диморфизма при аутоиммунных заболеваниях сохраняются [2]. В научной литературе широко обсуждаются возрастные и половые различия при системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваниях нервной и эндокринной систем, суставов и желудочно-кишечного тракта. Оценка связи аутоиммунной патологии кожи с полом и возрастом представлена недостаточно. Вместе с тем группировка аутоиммунных заболеваний по признаку пола и возрасту, наряду с анализом патологических изменений, является перспективным направлением эпидемиологических исследований. Полученные в ходе подобных исследований данные позволят выявить определенные патогенетические механизмы, которые было бы невозможно оценить из-за низких показателей заболеваемости по отдельным нозологическим формам [4, 5].

Цель исследования: изучить и провести анализ связи аутоиммунных болезней кожи с полом и возрастом.

Материал и методы

Материалом для исследования явились данные счетов-реестров, оплаченных Фондом обязательного медицинского страхования Оренбургской области в 2013 г. Учитывались случаи обращения по поводу истинной (акантолитической) пузырчатки (шифры МКБ L10.0 — пузырчатка обыкновенная, L10.1 — пузырчатка вегетирующая, L10.2 — пузырчатка листовидная, L10.4 — пузырчатка эритематозная), буллезного пемфигоида (L12.0), рубцующего пемфигоида (L12.1), дерматита герпетического (L13.0), гнездной алопеции (L63 — алопеция тотальная, L63.1 — алопеция универсальная, L63.2 — гнездная плешивость (лентовидная форма), L63.8 — другая гнездная алопеция, L63.9 — гнездная алопеция неуточненная), витилиго (L80), склеродермии (L90.0 — лишай склеротический и атрофический, L90.3 — атрофодермия Пазини — Пьерини, L94.0 — локализованная склеродермия, L94.1 — линейная склеродермия). Повторные обращения по поводу одного и того же заболевания были исключены. Полученные обезличенные данные составили массив, содержащий сведения о численности пациентов ($n = 1247$), их поле, возрасте и нозологической форме. Учитывая низкую распространенность в популяции Оренбургской области таких

заболеваний кожи, как истинная (акантолитическая) пузырчатка, буллезный и рубцующий пемфигоиды, они объединены в группу буллезных дерматозов. Основной числовой характеристикой изучаемой популяции явился возраст. Оценка характера распределения этого количественного признака проверялась методом Колмогорова — Смирнова. В силу того что распределение не соответствовало закону нормального распределения, средний возраст пациентов представлен в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Изучение взаимосвязи аутоиммунных заболеваний кожи с полом и возрастом больных проводилось методами анализа таблиц сопряженности. Ограничением данного метода является его неприменимость к непрерывным данным, поэтому возраст пациентов был разделен на следующие интервалы: 0—14, 15—17, 18—29 лет, 30—44 года, 45—59, 60 лет и старше. Анализ таблиц сопряженности включал реализацию критерия Пирсона χ^2 проверки гипотезы о независимости двух номинальных признаков, расчет значений стандартизованных остатков, построение карт соответствия категорий признаков методом анализа соответствий, расчет коэффициентов связи Пирсона, Чупрова и Крамера. Различия признавались статистически значимыми при наблюдаемом уровне значимости $p < 0,05$. При анализе стандартизованных остатков принимались следующие условия: если абсолютное значение стандартизованного остатка ≥ 2 , то считалось, что различия между наблюдаемой и ожидаемой частотой статистически значимы при $p = 0,05$, если стандартизованный остаток $\geq 2,6$, то различия значимы при $p = 0,01$, если стандартизованный остаток $\geq 3,3$, то различия значимы при $p = 0,001$ [6]. Анализ данных выполнялся с помощью статистического пакета SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

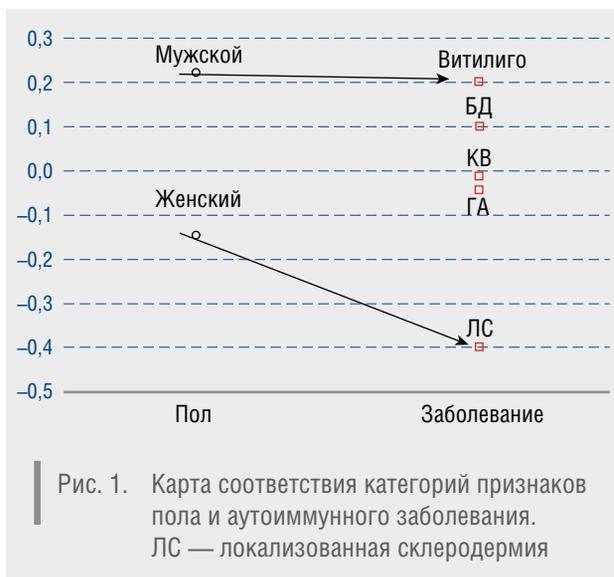
В Оренбургской области в 2013 г. было зарегистрировано 1247 случаев обращения за медицинской помощью по поводу аутоиммунных заболеваний кожи. Средний возраст пациентов составил 26 [12; 48] лет, половая структура характеризовалась преобладанием женщин (60,5%) по сравнению с мужчинами (39,5%). В нозологической структуре заболеваемости аутоиммунными дерматозами 50,8% приходилось на гнездную алопецию, 31,2% — на витилиго, 11,5% — на локализованную склеродермию, 5,1% — на буллезные дерматозы и 1,4% — на красную волчанку.

Оценка связи биологических параметров (пола и возраста) с аутоиммунными дерматозами проведена путем построения и анализа таблиц сопряженности. Последние содержат данные о зарегистрированном количестве случаев (наблюдаемая частота), ожидаемом количестве случаев и стандартизованных остатках. Анализ таблиц сопряженности за-

ключался в сравнении наблюдаемых частот и ожидаемого количества случаев заболевания в каждой группе. Показателем различия наблюдаемых частот и ожидаемого количества явились стандартизованные остатки. В том случае, если наблюдаемые частоты совпадали с ожидаемыми, считалось, что анализируемые переменные (пол и аутоиммунное заболевание, возраст и аутоиммунное заболевание) независимы. Напротив, если наблюдаемые частоты не совпадали с ожидаемыми и абсолютное значение стандартизованного остатка составляло ≥ 2 , делался вывод о наличии зависимости между изучаемыми переменными.

Доказательством наличия статистической связи между полом и аутоиммунными заболеваниями кожи явилось превышение наблюдаемого значения критерия χ^2 (40,16) над критическим значением (16,27) для трех степеней свободы при уровне значимости $p < 0,001$, что позволило сделать вывод о том, что в целом заболеваемость аутоиммунными дерматозами зависит от пола. Влияние этого биологического параметра на возникновение отдельных нозологических форм определялось путем анализа данных табл. 1.

Показано, что при гнездной алопеции в обеих половых группах получены статистически незначимые величины стандартизованных остатков, следовательно, связь заболеваемости гнездной алопецией и пола отсутствует. Этот вывод справедлив в отношении красной волчанки и буллезных дерматозов. Для витилиго и локализованной склеродермии получены статистически значимые абсолютные величины стан-



дартизованных остатков. В группе мужчин стандартизованный остаток для витилиго составил 3,1, а для локализованной склеродермии $-3,7$ ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). В группе женщин он соответственно составил $-2,5$ и $3,0$ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Это значит, что пол как биологический фактор влияет на заболеваемость витилиго и локализованной склеродермией, при этом витилиго ассоциировано с мужским, а локализованная склеродермия — с женским полом. Результаты графически представлены

Таблица 1 Связь аутоиммунных заболеваний кожи и пола пациентов

Пол	Параметр оценки	Аутоиммунные заболевания кожи					всего
		ГА	В	ЛС	КВ	БД	
Мужской	НЧ	237	192	29	7	28	493
	ОК	250,3	153,8	56,9	7,1	24,9	493
	СО	-0,8	3,1	-3,7	0	0,6	
Женский	НЧ	396	197	115	11	35	754
	ОК	382,7	235,2	87,1	10,9	38,1	754
	СО	0,7	-2,5	3,0	0	-0,5	
Итого	НЧ	633	389	144	18	63	1247
	ОК	633	389	144	18	63	1247
	%	50,8	31,2	11,5	1,4	5,1	100

Примечание. Здесь и в табл. 2: ГА — гнездная алопеция; В — витилиго; ЛС — локализованная склеродермия; КВ — красная волчанка; БД — буллезные дерматозы; НЧ — наблюдаемая частота; ОК — ожидаемое количество; СО — стандартизованный остаток.

на карте соответствия (рис. 1), основой для построения которой явилась табл. 1, имеющая размерность 2×5 . Поэтому координаты категорий признаков представлены в одномерном пространстве («на единицу меньше, чем число категорий у переменной меньшей размерности» [7]), т. е. проецированы на одну главную ось, обеспечивающую в данном случае 100% уровень информативности.

Анализируя координаты строк и столбцов карты соответствия, отмечено, что категория «Витилиго», имеющая координату на числовой оси 0,20, однозначно располагается ближе к категории «Мужской пол» (ее координата равна 0,22), чем к категории «Женский пол» (-0,14). Аналогично категория «ЛС» (локализо-

ванная склеродермия) с координатой, равной -0,4, находится ближе к категории «Женский пол», чем к категории «Мужской пол».

Для интерпретации силы связи признаков пола и аутоиммунных заболеваний в целом рассчитаны коэффициенты связи Пирсона, Чупрова и Крамера, составившие 0,18, 0,13 и 0,18 соответственно. Значения коэффициентов указывают на слабую связь изучаемых признаков. Именно по этой причине удалось интерпретировать связь пола пациентов только с двумя категориями аутоиммунных заболеваний: витилиго и локализованной склеродермией.

Оценка связи возраста и аутоиммунных заболеваний кожи по критерию χ^2 показала, что рассчи-

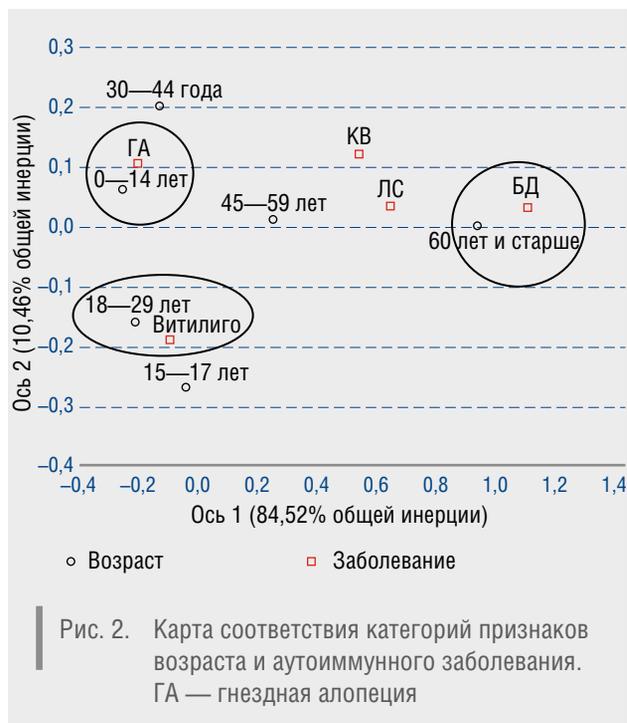
Таблица 2 Связь аутоиммунных заболеваний кожи и возраста пациентов

Возрастная группа	Параметр оценки	Аутоиммунные заболевания кожи					всего
		ГА	В	ЛС	КВ	БД	
0—14 лет	НЧ	217	108	24	0	6	355
	ОК	180,2	110,7	41,0	5,1	17,9	355
	СО	2,7	-0,3	-2,7	-2,3	-2,8	
15—17 лет	НЧ	28	30	6	1	3	68
	ОК	34,5	21,2	7,9	1,0*	3,4*	68,0
	СО	-1,1	1,9	-0,7	0,0	-0,2	
18—29 лет	НЧ	138	111	17	3	5	274
	ОК	139,1	85,5	31,6	4,0*	13,8	274
	СО	-0,1	2,8	-2,6	-0,5	-2,4	
30—44 года	НЧ	124	47	16	5	7	199
	ОК	101,0	62,1	23,0	2,9*	10,1	199,0
	СО	2,3	-1,9	-1,5	1,3	-1,0	
45—59 лет	НЧ	92	61	42	5	14	214
	ОК	108,6	66,8	24,7	3,1*	10,8	214,0
	СО	-1,6	-0,7	3,5	1,1	1,0	
60 лет и старше	НЧ	34	32	39	4	28	137
	ОК	69,5	42,7	15,8	2,0*	6,9	137,0
	СО	-4,3	-1,6	5,8	1,4	8,0	
Итого	НЧ	633	389	144	18	63	1247
	ОК	633,0	389,0	144,0	18,0	63,0	1247
	%	50,8	31,2	11,5	1,4	5,1	100

Примечание. * В указанных ячейках значения ожидаемого количества менее 5 (количество таких ячеек не превышает 25%, что противоречит условию применения критерия χ^2).

танное значение указанного критерия равно 205,204 для 20 степеней свободы, что больше табличного значения (45,31). Это свидетельствует о наличии статистической зависимости между аутоиммунными заболеваниями кожи и возрастом пациента при уровне значимости $p < 0,001$. Оценка связи возраста и отдельных аутоиммунных заболеваний кожи проведена путем анализа данных, представленных в табл. 2. Выявлено, что гнездная алопеция связана с двумя возрастными периодами: 0—14 лет и 30—44 года. Для указанных возрастных групп были получены статистически значимые величины стандартизованных остатков — соответственно 2,7 и 2,3 ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Показана статистическая связь витилиго с возрастной группой 18—29 лет (стандартизованный остаток 2,8; $p < 0,01$). Локализованная склеродермия сопряжена с более старшими возрастными группами: 45—59 лет (стандартизованный остаток 3,5; $p < 0,001$) и старше 60 лет (стандартизованный остаток 5,8; $p < 0,001$). Буллезные дерматозы ассоциированы с возрастной группой 60 лет и старше (стандартизованный остаток 8,0; $p < 0,001$). Перечисленные нозологические формы встречаются в указанные возрастные периоды наиболее часто, возраст при этом выступает в качестве биологического фактора риска формирования болезни. Обращают на себя внимание противоположные значения стандартизованных остатков, которые по модулю ≥ 2 при локализованной склеродермии, красной волчанке и буллезных дерматозах в возрастной группе 0—14 лет, локализованной склеродермии в возрастной группе 18—19 лет, гнездной алопеции в возрасте 60 лет и старше. Это свидетельствует о противоположной направленности выявленных ассоциаций, указывая на низкую частоту данных аутоиммунных заболеваний в соответствующих возрастных группах.

Для облегчения интерпретации связи признаков возраста и аутоиммунных заболеваний на основе данных табл. 2 построена карта соответствия категорий признаков (рис. 2). С учетом размерности используемой таблицы сопряженности 5×6 построено четырехмерное пространство координат категорий признаков, обеспечивающее 100% уровень информативности. Представленное двумерное решение по двум первым осям инерции также показало высокую информативность (94,98%). Это дало возможность без существенных потерь информации представить категории строк и столбцов таблицы в виде точек на плоскости, что облегчает интерпретацию выявленных ассоциаций: гнездной алопеции с возрастным периодом 0—14 лет, витилиго с возрастным интервалом 18—29 лет, а буллезных дерматозов с возрастной группой 60 лет и старше.



Расчет выборочных значений коэффициентов связи Пирсона, Чупрова и Крамера, составивший 0,38, 0,19 и 0,20 соответственно, позволил дать оценку силе связи признаков возраста и аутоиммунных заболеваний. По оценке коэффициента Пирсона силу связи изучаемых признаков можно интерпретировать как умеренную.

Заключение

Полученные данные доказывают связь аутоиммунных заболеваний кожи с полом и возрастом больных, причем названные биологические факторы оказывают дифференцированное влияние на формирование тех или иных дерматозов аутоиммунной природы. Проведенный статистический анализ позволил сделать вывод о том, что витилиго ассоциировано с мужским, а локализованная склеродермия — с женским полом. Гнездная алопеция сопряжена с возрастными периодами 0—14 лет и 30—44 года, витилиго — 18—29 лет, а буллезные дерматозы ассоциированы с возрастной группой 60 лет и старше. Сравнительная оценка силы связи изучаемых биологических параметров с аутоиммунными дерматозами свидетельствует о том, что возраст больных оказывает большее влияние на формирование заболеваний кожи аутоиммунной природы, чем пол. Таким образом, пол и возраст как факторы риска возникновения аутоиммунных заболеваний кожи являются их биологическими детерминантами. ■

Литература

1. Eaton W.W., Rose N.R., Kalaydjian A., Pedersen M.G., Mortensen P.B., Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmune* 2007; 29: 1—9.
2. Ngo S.T., Steyn F.J., McCombe P.A. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35 (3): 347—369.
3. Mallampalli M.P., Davies E., Wood D., Robertson H., Polato F., Carter C.L. Role of environment and sex differences in the development of autoimmune diseases: a roundtable meeting report. *J Womens Health (Larchmt)* 2013; 22 (7): 578—586.
4. Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Rose N.R. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008; 173 (3): 600—609.
5. Klein S.L. Immune cells have sex and so should journal articles. *Endocrinology* 2012; 153 (6): 2544—2550.
6. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Per. s nem. Sankt-Petersburg: DiaSoft, 2005. [Бююль А., Цефель П. SPSS: Искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер. с нем. СПб: ДиаСофтЮП; 2005.]
7. Shafir M.A. Analiz sootvetstvij: predstavlenie metoda. *Sociologija*: 4M 2009 (28): 29—44. [Шафир М.А. Анализ соответствий: представление метода. Социология: 4М 2009 (28): 29—44.]

об авторах: ▶

Т.В. Николаева — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО ОрГМУ, Оренбург
Л.Г. Воронина — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ГБОУ ВПО ОрГМУ, Оренбург
Н.П. Сетко — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены и эпидемиологии ГБОУ ВПО ОрГМУ, Оренбург

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье