

МНОГОФАКТОРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА В ВЫЯВЛЕНИИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ И АЛЛЕРГИИ

Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Резюме. Выполнено исследование состояния иммунитета практически здоровых людей, пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями и аллергическими заболеваниями. Для редукции большого числа характеристик иммунитета (23 показателя) к меньшему ряду обобщающих факторов использован многофакторный анализ (метод главных компонент). Этот метод последовательно выявляет главные компоненты — независимые функциональные комплексы взаимодействующих факторов, с характеристикой силы их взаимосвязи. Главные компоненты отражают связи между отдельными показателями и располагаются по величине их вклада в общий объем информации. Метод применен для структурирования иммунологических показателей и возможности выявления особенностей (различий) состояния иммунитета больных со вторичными иммунодефицитными состояниями и аллергическими заболеваниями.

В применении к состоянию иммунитета метод главных компонент создает более отчетливый образ функционального состояния иммунной системы, выделяя основные типы реагирующих иммунокомпетентных клеток, их комбинации и взаимодействия. В общем статусе иммунитета здоровых людей (доноров крови) наибольшая роль принадлежит Т-клеточному компартменту (первая и вторая главные компоненты). Следующие по значимости компоненты отражают состояние гуморального иммунитета. Далее следуют показатели, характеризующие реакции врожденного иммунитета (натуральные, естественные, киллерные клетки, система фагоцитирующих клеток). Математическое моделирование выявляет иерархию реакций врожденного и приобретенного иммунитета, которая согласуется с уже установленными закономерностями функционирования иммунитета.

Выявлены различия величин индивидуальных показателей главных компонент доноров крови (норма), пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями и аллергическими заболеваниями, построенных по первой, второй и четвертой главным компонентам. Они группируют и отображают состояние 40% общего объема (дисперсии) иммунологической информации, взятой в анализ, в наибольшей степени отражая количество и функциональное состояние субпопуляций Т-клеток и в меньшей степени уровень В-клеток. При вторичных иммунодефицитах большая часть распределения индивидуальных значений главных компонент расположена в зоне отрицательных величин, а при аллергических заболеваниях — в зоне положительных значений, показатели нормы занимают промежуточное положение. Аналогично распределение главной компоненты, отражающей состояние иммунорегуляторного индекса. Величина главной компоненты, отражающей состояние

Адрес для переписки:

Кузьмина Евгения Геннадьевна
Медицинский радиологический научный центр
им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский радиологический центр»
Министерства здравоохранения РФ
249036, Россия, Калужская обл., г. Обнинск,
ул. Королева, 4.
Тел.: 8 (48439) 9-32-00.
E-mail: kuzmina_e_g@mail.ru

Address for correspondence:

Kuzmina Evgenia G.
A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of
the National Research Radiological Centre, Obninsk, Russian
Federation
249036, Russian Federation, Kaluga Region,
Obninsk, Korolev str., 4.
Phone: 7 (48439) 9-32-00.
E-mail: kuzmina_e_g@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Г. Кузьмина, С.В. Зацаренко «Многофакторное моделирование иммунного статуса в выявлении вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 275–284.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-275-284

© Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В., 2017

For citation:

E.G. Kuzmina, S.V. Zatsarenko “Multivariate modelling of the immune status in detection of secondary immunodeficiency and the allergy”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 275–284.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-275-284

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-275-284

активации Т-клеток, превышала норму, как при вторичных иммунодефицитах, так и при аллергиях. Многофакторный математический анализ состояния иммунитета демонстрирует эффективность в дифференциальной диагностике вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии.

Ключевые слова: иммунитет, вторичные иммунодефицитные состояния, аллергические заболевания, многофакторный анализ, метод главных компонент

MULTIVARIATE MODELLING OF THE IMMUNE STATUS IN DETECTION OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY AND THE ALLERGY

Kuzmina E.G., Zatsarenko S.V.

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Abstract. Immune status of healthy people, patients with secondary immunodeficiency and allergic diseases is assessed. To reduce the number of characteristics of immunity (23 indicators) to a number of the generalizing factors the multivariate analysis is used (principal component method). This method consistently reveals the principal components – independent functional complexes of interacting factors, with the characteristic of force of their interrelation. The principal components reflect communications between separate indicators and are located in size of their contribution to the total amount of information. The method is applied to structuring immunological indicators and a possibility of detection of features (distinctions) of the immune status of patients with secondary immunodeficiency and allergic diseases.

The method of principal components when it is applied to the assessment of immune status creates well-defined pattern of a functional condition of the immune system, accentuating main types of the reacting immunocompetent cells, their combinations and interaction. In the general immune status of healthy people (blood donors) the T cell compartment (the first and second the principal components) plays the major role. The second in importance components reflect the humoral immunity status. The indicators describing the response of the innate immunity (natural killer cells, the system phagocytic cells), follow them. Mathematical modeling reveals hierarchy of responses of innate and adaptive immunity, which is in agreement with established mechanisms of immune response.

Differences of individual indicators of principal components of donors blood (norm), the patients with secondary immunodeficiency and allergic diseases built in the first, second and fourth to the principal components are detected. They group and display the status of 40% of the total amount (dispersion) of immunological information taken in the analysis accentuating quantity and a functionality of T cells subpopulations and to a lesser extent – the level of B cells. In case of secondary immunodeficiency the major part of distribution of values principal individual components is in a zone of negative values, and in case of allergic diseases – in a zone of positive values, indicators of the norm are in the intermediate position. Distribution of the principal component, reflecting immunoregulatory index is similar. The principal component value describing the activation of T cells, exceeded the norm, in case of secondary immunodeficiency, and in case of allergies. Multivariate mathematical analysis of immune status demonstrates its usefulness for differential diagnosis of secondary immunodeficiency and an allergic diseases.

Keywords: immunity, secondary immunodeficiency, allergic disease, multivariate analysis, principal component method

Введение

Иммунная система представляет собой комплекс взаимодействующих клеточных компонентов, работа которых осуществляется по принципу сетевой организации с участием большого числа разных типов клеток и продуцируемых ими цитокинов. Поэтому для получения четкого представления о работе иммунной системы необходимо использовать большое число показателей [9].

Применение большого числа показателей (переменных) увеличивает глубину и полноту исследования и в то же время затушевывает имеющиеся

закономерности. Поэтому для правильной интерпретации иммунного статуса необходимо: предварительное выделение информативных показателей, выявление значимых взаимосвязей между ними и их количественной оценки. Для выявления скрытых взаимосвязей между показателями необходимо использовать специальные методы многофакторного анализа. К их числу относится метод главных компонент (МГК), отражающий связи между отдельными признаками, формирующими представление о целостной работе системы. Многомерные методы позволяют одновре-

менно изучать изменение набора характеристик, выявляя комплексные взаимосвязи различных сопоставляемых показателей, структуру и характер взаимосвязей между ними, т. е. проводить классификацию переменных. Конечной целью большинства многомерных статистических методов является предсказание (прогнозирование) тех или иных свойств изучаемых объектов. Интегрирующие показатели — главные компоненты (ГК), учитывающие не только величину иммунологических параметров, но и их внутрикомплексные взаимосвязи, могут оказаться более информативными при оценке состояния иммунной системы в норме и при развитии заболеваний [4, 8].

Целью настоящей работы является создание образа функционального состояния иммунной системы методом многофакторного анализа, выделяющего основные комбинации взаимодействующих иммунокомпетентных клеток, с учетом вклада в иммунитет в норме и патологии.

Решаемые задачи:

1) объединить иммунологические показатели в комплексы и выделить те из них, которые наиболее полно характеризуют процессы, происходящие в иммунной системе без существенной потери информации из множества исходных показателей, используя МГК;

2) ранжировать комплексы по величине вклада в состояние иммунной системы и отразить существующие между ними связи;

3) проверить возможность применения метода для дифференциальной диагностики иммунопатологических синдромов: вторичного иммунодефицита и аллергии.

Материалы и методы

Иммунный статус

Изучен иммунный статус трех групп пациентов: 38 пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями, обследованных после лучевой терапии по радикальной программе лимфомы Ходжкина в СОД 40 Гр; 51 пациент с установленными аллергическими заболеваниями и 100 практически здоровых людей (без определяемых клинико-лабораторных отклонений от нормы). Обследуемые группы пациентов сравнимы по полу и возрасту.

Иммунитет оценен по 23 показателям, характеризующим количество и функциональное состояние основных популяций иммунокомпетентных клеток: Лц (абсолютное количество лейкоцитов $\times 10^9$ кл/л), Лф (абс. кол-во лимфоцитов $\times 10^9$ кл/л и процентное содержание — %), CD3 (% и абс. кол-во $\times 10^9$ кл/л), CD4 (% и абс. кол-во Т-хелперов/индукторов $\times 10^9$ кл/л), CD8 (% и абс. кол-во Т-цитотоксических лимфоци-

тов $\times 10^9$ кл/л), соотношение CD4/CD8, CD19 (% и абс. кол-во В-лимфоцитов $\times 10^9$ кл/л), CD16 (% и абс. кол-во естественных киллеров, НК-лимфоцитов $\times 10^9$ кл/л), CD3HLA-DR (% и абс. кол-во активированных Т-лимфоцитов $\times 10^9$ клеток/л), иммуноглобулины G, M, A классов сыворотки крови (г/л), ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы, спектрофотометрия, ед. опт. плотности), ЦИ (цитотоксичность естественных киллерных лимфоцитов по отношению к культуре клеток MOLT-4, при соотношении эффектор:мишень 25:1, %), ФЧ (фагоцитарное число, количество клеток, поглотивших микробы *St. aureus* на 100 просчитанных фагоцитов), ФИ (фагоцитарный индекс, среднее число поглощенных микробов одним фагоцитом). Для проточной цитофлюориметрии использовали моноклональные антитела (серии Leu, Москва; фирмы Becton Dickinson, США) в реакции непрямой иммунофлюоресценции с помощью двойной метки тестируемых клеток (флюоризотиоцианат FITC и фикоэритрин PE) методом проточной цитофлюориметрии (FACScan).

Метод главных компонент

МГК последовательно выявляет скрытые взаимосвязи между анализируемыми признаками, учитывая прямые и обратные корреляционные связи между ними, формирует главные компоненты, выстраивая их в определенной последовательности.

При этом предполагается, что дисперсия каждого показателя равна 1, а общая дисперсия равна общему числу показателей (для нашего примера — 23 или 100%). Это означает, что наибольшая изменчивость, которая потенциально может быть выделена, равна 23. Максимально возможное число выделяемых факторов равно числу показателей. Каждому фактору соответствует своя дисперсия (собственное значение) [7].

Чтобы проверить возможность использования модели для дифференцировки различных состояний иммунитета, МГК был применен для групп пациентов с заведомо известными заболеваниями (аллергиями и вторичными иммунодефицитными состояниями, сформировавшимися после лучевой терапии).

МГК в анализе состояния иммунитета здоровых людей

Одним из требований корректного применения МГК является нормальное распределение показателей. Сопоставление значений средних и медиан, которые близки или практически совпадают, позволяют применять этот метод [7].

Используя МГК и пакет прикладных программ STATISTICA 8.0, получены собственные значения ГК и их дисперсии (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. СОБСТВЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И ДОЛИ ДИСПЕРСИИ ДЛЯ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ (ГК)

TABLE 1. EIGENVALUES AND DISPERSION FRACTIONS FOR THE MAIN COMPONENTS (MC)

ГК MC	Собственные значения Eigenvalues	Доля дисперсии Dispersion fraction	Дисперсия, % Dispersion, %
1	4,20	0,18	18,00
2	2,97	0,13	13,05
3	2,20	0,10	10,02
4	2,05	0,09	8,95
5	1,93	0,07	7,15
6	1,72	0,09	8,76
7	1,54	0,07	7,03
8	1,72	0,07	7,00
Σ 1-8	18,33	0,80	80
Σ 9-23	4,67	0,20	20
Σ 1-23	23	1	100,00

В таблице 1 приведены собственные значения и доли дисперсий, соответствующие каждой ГК, а также их накопленные (кумулятивные) значения. Собственные значения первых восьми компонент варьируют от 1,54 до 4,20. Начиная с 9 ГК, их собственные значения становятся меньше 1. По критерию Кайзера такие ГК должны быть исключены из анализа [7]. Кумулятивное собственное значение восьми компонент составляет 17,34 (т. е. 17 из 23 иммунологических показателей проявили высокую значимость в характеристике процессов, протекающих в иммунной системе). Их суммарная накопленная дисперсия составляет 80%, что считается достаточным для получения достоверной информации о функционировании системы [2].

Результаты и обсуждение

Формирование основных иммунологических комплексов и взаимосвязи между ними у здоровых людей

В таблице 2 приведены восемь независимых ГК, сформированных из 23 показателей иммунитета с учетом их вклада (величина собственного значения). Каждый из них учитывает наибольшую долю взаимодействующих иммунологических показателей, извлекаемых из общего массива данных по сравнению с последующим. Независимость протекания процессов, отражающих различные стороны функционирования иммунной системы, проявляется в дифференцированном выделении комбинаций показателей иммунитета (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. ВКЛАДЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНИТЕТА В ВЕЛИЧИНУ ГЛАВНЫХ КОМПОНЕНТ

TABLE 2. CONTRIBUTIONS OF IMMUNITY INDEXES TO THE VALUES OF MAIN COMPONENTS

	ГК 1 MC 1	ГК 2 MC 2	ГК 3 MC 3	ГК 4 MC 4	ГК 5 MC 5	ГК 6 MC 6	ГК 7 MC 7	ГК 8 MC 8
Лц абс., × 10 ⁹ кл/л Lymph. Abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,33	-0,01	0,04	0,17	-0,03	0,03	0,89	-0,04
Лф абс., × 10 ⁹ кл/л Lymph. Abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,96	-0,04	-0,05	0,12	-0,10	0,05	0,06	-0,14
Лф, % Lymph, %	0,63	0,00	-0,07	-0,01	-0,09	0,03	-0,72	-0,11
CD3, %	0,22	0,05	0,71	-0,16	0,33	-0,09	-0,01	0,02
CD3 абс., × 10 ⁹ кл/л CD3 abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,97	-0,01	0,15	0,04	0,04	0,02	0,04	0,07
CD4, %	0,13	-0,81	0,04	-0,23	0,08	-0,20	0,00	0,04

Таблица 2 (окончание)

	ГК 1 MC 1	ГК 2 MC 2	ГК 3 MC 3	ГК 4 MC 4	ГК 5 MC 5	ГК 6 MC 6	ГК 7 MC 7	ГК 8 MC 8
CD4 абс., × 10⁹ кл/л CD4 abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,87	-0,44	-0,02	-0,02	-0,05	-0,07	0,04	0,08
CD8, %	-0,06	0,86	-0,08	-0,02	0,17	-0,15	-0,01	0,24
CD8 абс., × 10⁹ кл/л CD8 abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,73	0,62	-0,11	0,06	0,06	-0,09	0,04	0,10
CD4/8	0,09	-0,97	0,08	-0,09	-0,10	0,01	0,01	0,02
CD19, %	-0,21	-0,09	0,05	-0,03	-0,93	-0,05	-0,04	0,07
CD19 абс., × 10⁹ кл/л CD18 abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,42	-0,13	0,00	0,07	-0,88	-0,02	0,00	-0,04
CD16*56, %	-0,23	0,11	-0,91	-0,10	0,08	-0,06	-0,07	0,07
CD16*56 абс., × 10⁹ кл/л CD16*56 abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,25	0,09	-0,93	-0,04	0,01	-0,05	-0,03	0,02
CD3 HLA-DR, %	-0,12	0,12	0,08	0,94	0,01	-0,01	0,07	0,06
CD3 HLA-DR абс., × 10⁹ кл/л CD3 HLA-DR abs.,* 10 ⁹ cells/L	0,32	0,07	0,02	0,91	-0,05	0,03	0,10	0,01
IgG, g/L	-0,01	-0,20	0,05	0,04	0,05	0,65	0,06	0,04
IgA, g/L	-0,04	-0,02	-0,11	0,23	0,07	0,69	0,00	0,30
IgM, g/L	0,03	0,06	0,16	-0,19	-0,03	0,61	-0,06	-0,31
ЦИК, ед. опт. плотн. Circ. immune complexes, OD	-0,05	0,17	0,21	-0,25	0,00	0,52	0,06	0,09
ЦИ 25:1 CI	0,13	0,03	-0,15	0,01	-0,25	-0,20	-0,42	0,04
ФАГ ЧИСЛО Phag. number	0,05	-0,06	0,14	-0,01	0,10	0,03	0,05	0,65
ФАГ ИНД Phag. index	-0,06	0,05	-0,11	0,16	-0,16	0,14	0,02	0,78
Собственное значение Eigenvalue	4,20	3,07	2,40	2,05	1,93	1,72	1,54	1,36
Доля общей дисперсии Fraction of total dispersion	0,18	0,13	0,10	0,09	0,07	0,09	0,07	0,07

Примечание. Жирным шрифтом выделены собственные значения, доли общей дисперсии, а также весовые нагрузки показателей высокой и средней значимости.

Note. Eigenvalues, total dispersion fractions, as well as weight loads for indexes of medium and high significance are shown in bold font.

Для выделения основных взаимодействий в каждом комплексе необходимо учитывать величину коэффициентов корреляции, r (от -1 до 0 и от 0 до 1). В соответствии с рекомендациями Крамбейна и Грейбилла, связи считаются сильными, если коэффициенты корреляции превышают 0,7; умеренными — при значении от 0,4 до 0,7. Значения меньше 0,3-0,4 говорят о слабых связях или их отсутствии [2].

Структуру каждого фактора составляют все 23 показателя иммунитета с разным уровнем вклада (весовой нагрузки), варьирующего от 0,01 до 0,97 и определяющего меру связи между ними. Показатели иммунитета с наибольшими весовыми значениями формируют внутри каждой ГК определенные комплексы взаимосвязанных иммунологических показателей. Комплексы сформировались таким образом, что в четырех из них отражена значимость количества разных типов иммунокомпетентных клеток, а в остальных — их функциональное состояние. Относительно равномерный вклад комплексов в общее состояние иммунитета (18, 13, 10, 9, 8, 7, и 6%), свидетельствует о многофакторности иммунного ответа. Использование МГК для анализа клинических и иммунологических параметров в работах [5, 8] выявляет аналогичное выделение значимых показателей для ГК, сформированных по функционально-клиническим признакам, что показывает адекватность применяемого метода.

Высокий вклад абсолютного числа разных типов лимфоцитов с приоритетом роли Т-клеток: Лф ($r = 0,96$), CD3 Т-клеток ($r = 0,97$), CD4 Т-хелперов ($r = 0,87$), CD8 Т-цитотоксических лимфоцитов ($r = 0,73$), CD19 В-клеток ($r = 0,42$), меньший вклад числа НК-клеток ($r = 0,25$) и активированных CD3 HLA-DR Т-клеток ($r = 0,32$) отражены в первом комплексе.

Характер преобладающего типа иммунного ответа (гуморальный, клеточный) составляет основу второго комплекса. Относительное и абсолютное количество CD4⁺Т-клеток ($r = -0,81$; $r = -0,44$) прямо коррелирует с соотношением CD4/CD8 ($r = -0,97$), а относительное и абсолютное количество CD8⁺Т-лимфоцитов ($r = 0,86$; $r = 0,62$) проявляет обратную зависимость.

Относительное и абсолютное число НК-клеток ($r = -0,91$; $r = -0,93$) связано обратной зависимостью с относительным числом Т-клеток ($r = 0,71$). Им принадлежит наибольшая роль в третьем комплексе.

Уровень активации Т-клеток — CD3HLA-DR ($r = 0,94$; $r = 0,91$ для относительного и абсолютного числа соответственно) наиболее значим в четвертом комплексе.

Роль относительного и абсолютного количества циркулирующих В-клеток ($r = -0,93$; $r = -0,88$) выявляется пятым комплексом.

Функциональное состояние гуморального иммунитета, характеризуемое концентрацией в сыворотке крови иммуноглобулинов G, A, M классов ($r = 0,65$; $r = 0,69$; $r = 0,61$ соответственно), определяется шестым комплексом. Оно связано прямой зависимостью с уровнем ЦИК ($r = 0,52$).

Функциональное состояние НК-клеток ($r = -0,47$) прямо связано с относительным числом лимфоцитов ($r = -0,72$) и обратно — с количеством лейкоцитов ($r = 0,89$), что отражено в седьмом комплексе.

Значение функционального состояния фагоцитов (число клеток, поглотивших микробы, ФЧ, и число поглощенных микробов на один фагоцит, ФИ, $r = 0,97$; $r = 0,78$ соответственно) выявляется восьмым комплексом.

Таким образом, взаимосвязи между отдельными показателями иммунитета могут быть структурированы и выявлены при использовании факторного анализа. Факторное моделирование количества разных типов иммунокомпетентных клеток, их функционального состояния и взаимосвязей отражает их иерархию в общей картине иммунного ответа.

Метод главных компонент подразделяет состояние иммунитета по основным типам реагирования, характеризующим работу различных звеньев иммунной системы. В общем статусе иммунитета здоровых людей наибольшая роль принадлежит Т-клеточному компартменту, что отражается в первой, второй и четвертой ГК. На их долю приходится более 40% общей характеристики динамического состояния иммунитета, что составляет половину величины (80%), взятой нами как достаточный критерий характеристики иммунной системы в целом, что не противоречит установленным закономерностям функционирования Т-клеточного иммунитета. Пятая и шестая ГК отражают состояние гуморального иммунитета. Реакции неспецифического иммунитета отражены в третьей, седьмой и восьмой ГК (натуральные киллерные клетки, система фагоцитирующих клеток). Таким образом, МГК способствует выявлению иерархии взаимоотношения реакций врожденного и приобретенного иммунитета.

Дифференцированная оценка состояния иммунитета здоровых людей, пациентов со вторичными иммунодефицитными состояниями и аллергической патологией

Предпринята попытка использования МГК для дифференцирования состояния иммунитета этих категорий пациентов. У включенных в исследование пациентов (189 чел.) были рас-

ТАБЛИЦА 3. ОЦЕНКА РАЗЛИЧИЙ ГК ГРУПП КОНТРОЛЯ, ВИДС И АЛЛЕРГИИ ПО КРИТЕРИЮ СТЬЮДЕНТА (t)
TABLE 3. EVALUATION OF DIFFERENCES MAIN COMPONENTS OF CONTROL GROUPS, SIDS AND ALLERGY BY THE STUDENT CRITERION (t)

ГК MC	Контроль Control M/σ*	Аллергия Allergy M/σ	ВИДС SIDS M/σ	Контроль– аллергия Control– allergy t	Контроль– ВИДС Control SIDS t	Аллергия– ВИДС Allergy SIDS t
ГК 1 (Лф, CD3, CD4, CD8, абс.) MC1 (Lymphocytes, CD3, CD4, CD8, absolute)	0,16/2,52	4,98/6,58	-7,10/3,85	4,99	10,66	10,73
ГК 2 MC 2 (CD4/CD8, CD4, CD8, %)	0,42/1,84	2,03/3,15	-3,79/4,28	3,37	5,76	6,99
ГК 4 MC 4 (CD3 HLA-DR, absolute, %)	-1,04/1,09	1,10/2,03	1,25/1,52	6,95	8,4	0,39

Примечание. *М – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Note. *M, mean value; σ, standard deviation

считаны индивидуальные величины восьми ГК. Общую группу подразделили на подгруппы: пациенты с вторичными иммунодефицитными состояниями (51 чел.), аллергической патологией (38 чел.) и практически здоровые люди (100 чел.).

Выполнена оценка различий средних значений по t-критерию Стьюдента. В случае использования критерия Стьюдента для множественных сравнений, т. е. сравнения более двух групп, была введена поправка Бонферрони [1]. Для трехкратного сравнения уровень значимости должен быть $0,05/3 = 0,017$, т. е. $p < 0,01$, $T_{\text{критическое}} = 2,63$. Значимые различия между группами найдены

по величинам первой, второй и четвертой ГК, которые, как описано выше, наиболее полно отражают работу субпопуляций Т-клеток и их функциональное состояние (активацию) и в меньшей степени – роль общего числа В-клеток (табл. 3).

Для сопоставляемых групп пациентов построены гистограммы распределения индивидуальных значений ГК, диапазон которых колебался от -13 до 14. Распределение средних значений индивидуальных показателей 1ГК, характеризующих относительное и абсолютное число субпопуляций Т-лимфоцитов и В-клеток, различалось в сравниваемых группах (рис. 1).

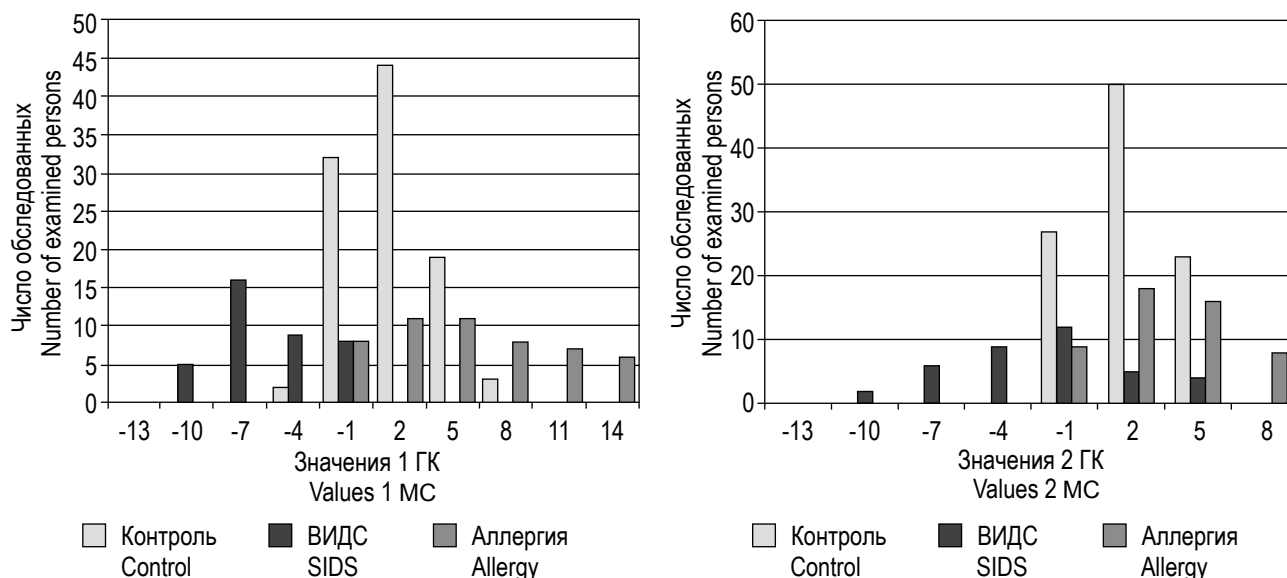


Рисунок 1. Распределение индивидуальных показателей 1ГК (относительного и абсолютного числа субпопуляций Т-лимфоцитов и В-клеток) в обследуемых группах

Figure 1. Distribution of individual parameters 1MC (immunoregulatory index, T helpers, cytotoxic T cells) in the groups under study

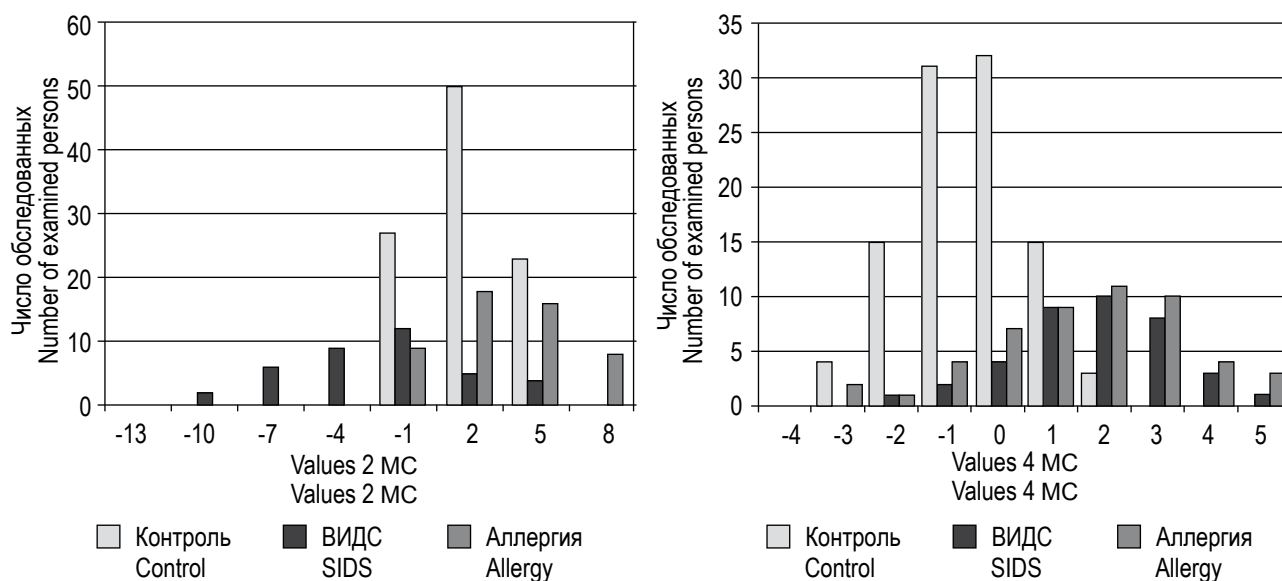


Рисунок 2. Распределение индивидуальных показателей 2ГК (иммунорегуляторного индекса, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов) в обследуемых группах

Figure 2. Distribution of individual parameters 2MC (immunoregulatory index, T helpers, cytotoxic T cells) in the groups under study

При ВИДС среднее значение 1ГК ($M = -7,1$) отклонялось в область отрицательных величин по сравнению с нормой ($M = 0,16$), а при аллергических заболеваниях — в область положительных значений ($M = 4,98$). Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования этого показателя для дифференцированной оценки общих групповых и индивидуальных различий, затрагивающих количественную характеристику Т- и В-клеточного звеньев иммунитета.

При ВИДС более чем у 43% обследованных пациентов значения относительного и абсолютного содержания иммунокомпетентных клеток были ниже, чем в референсной группе, а при аллергии у 92% пациентов значительно превышали норму.

Показатели 2ГК, характеризующие роль содержания и различного соотношения субпопуляций $CD4^+$ Т-клеток и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, распределялись аналогичным образом (рис. 2).

Среднее значение 2ГК (M) контрольной группы составляло 0,42, при ВИДС -3,79, при аллергии 2,03. Полученные результаты выявляют индикаторные показатели при ВИДС и аллергии, значимо отличающиеся между собой, и в меньшей степени от нормы. При ВИДС у 45% обследованных пациентов соотношение $CD4^+$ Т-клеток и $CD8^+$ Т-лимфоцитов было гораздо ниже, чем в референсной группе и около 80% имели показатели ниже, чем при аллергии. Эффект обусловлен значительным снижением субпопуляции $CD4^+$ Т-клеток, что согласуется с ранее установленными результатами. При аллергии у 47% пациентов соотношение $CD4^+$ / $CD8^+$ Т-лимфоцитов значительно превышало норму, и у 80% было выше, чем при ВИДС, что связано с повышением числа Т-хелперных и/или снижением Т-цитотоксических субпопуляций лимфоцитов.

Расширение иммунологических параметров, подразделяющее «пантеоны» $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты на минорные популяции, такие как регуляторные Т-клетки, наивные и клетки памяти и др., в дальнейшем прояснит их вклад в значимость уровней и соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$). В настоя-

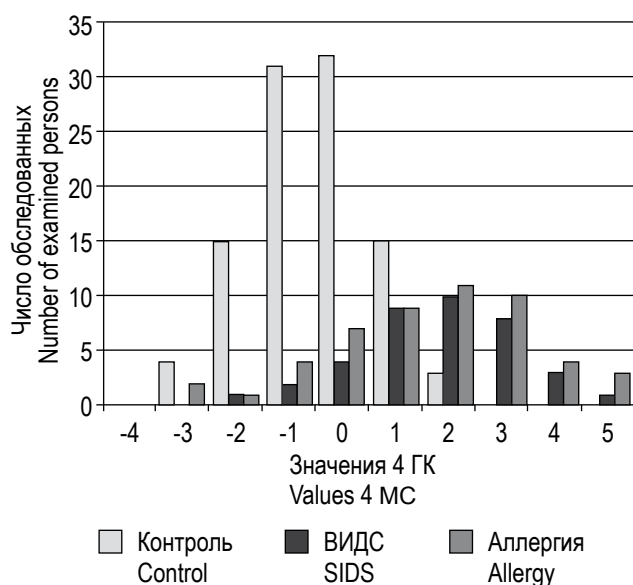


Рисунок 3. Распределение индивидуальных показателей 4ГК (активированных Т-лимфоцитов) в обследуемых группах

Figure 3. Distribution of individual parameters 4MC (activated T cells) in the groups under study

шее время их участие в развитии инфекционных, аутоиммунных, аллергических процессах и опухолевом росте изучается и описано в ряде исследований [3, 6, 10].

Распределение значений, характеризующих вклад активированных лимфоцитов в состояние иммунитета, представленное 4ГК, при аллергии и ВИДС отличалось от нормы (рис. 3).

Различий между патологиями не было выявлено. И для аллергии, и для ВИДС характерной особенностью является повышение активации Т-лимфоцитов. При обеих патологиях средние значения превышали норму более чем у 55% пациентов. Различия между нормой и группами с патологией статистически значимы ($t_{\text{контр./ВИДС}} = 8,4$; $t_{\text{контр./аллерг.}} = 6,95$, $p < 0,01$).

По остальным комплексам, характеризующим состояние иммунитета, не выявлено различий в распределении индивидуальных значений практически здоровых людей и пациентов с иммунодефицитными состояниями и аллергическими заболеваниями.

Заключение

Таким образом, применение метода многофакторного анализа для характеристики состояния иммунитета дает возможность свести множество характеристик иммунитета к значительно меньшему ряду обобщающих факторов. Они представляют собой независимые комбинации иммунологических показателей и отражают количество и функциональное состояние разных типов иммунокомпетентных клеток. Последовательность выделения комплексов отражает их вклад (значимость) в общей характеристике иммунитета. Восемь из них наиболее информативны, т. к. объединяют 80% содержащейся информации. Четыре из них отражают роль количества и соотношения разных типов иммунокомпетентных клеток (Т-клеток, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, соотношения Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, В- и НК-лимфоцитов), остальные — функциональную активность. Выделенные комплексы характеризуют реально существующие связи между показателями и их иерархию.

Продemonстрирована возможность применения метода многофакторного моделирования для дифференцирования вторичных им-

мунодефицитных состояний от аллергического синдрома. Три комплекса позволяют различать эти состояния между собой и в меньшей степени от нормы для значительного числа обследованных пациентов. Первый комплекс отражает роль абсолютного числа Т- и в меньшей степени В-клеток (сниженного при иммунодефицитных состояниях, повышенного при аллергических заболеваниях). Второй показывает аналогичные изменения процента $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов и их соотношения. Настоящее исследование выявляет значимость этих показателей, которая, возможно, определяется ролью малых регуляторных популяций Т-лимфоцитов, формирующих состав $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, регулирующих тип и высоту иммунного ответа, фенотипически и функционально охарактеризованных в последние десятилетия. Особенностью четвертого комплекса является повышение числа активированных Т-клеток как при ВИДС, так и при аллергиях.

Использование многофакторного анализа подтверждает важную роль взаимосвязи абсолютного числа разных типов лимфоцитов: Т-клеток, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов, степени активации Т-клеток в развитии иммунодефицитных состояний и аллергических заболеваний; и несколько меньшую значимость числа В-клеток и НК-клеток.

Эти результаты свидетельствуют о целесообразности применения МГК для оценки состояния иммунитета. Представление материала в более компактном, сгруппированном виде позволяет извлечь больший объем информации из анализируемых данных, выявить скрытые связи между показателями, формирующими комплексы (главные компоненты), и определить вклад каждого комплекса в общее состояние иммунитета.

Выполненные исследования позволяют рассматривать формирующиеся комплексы в качестве ключевых обобщающих характеристик иммунитета [5]. На основе их анализа сделан вывод об особенностях функционирования иммунитета при аллергиях и иммунодефицитных состояниях, позволяющих дифференцировать их между собой. Многофакторный анализ состояния иммунитета значительно расширяет диагностические и исследовательские возможности.

Список литературы / References

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glantz S. Medicobiological statistics (English Transl. Yu.A. Danilov)]. Moscow: Practice, 1998. 459 p.
2. Дубровская Л.И., Князев Г.Б. Компьютерная обработка естественно-научных данных методами многомерной прикладной статистики. Томск: ТМЛ-Пресс, 2011. 120 с. [Dubrovskaya L.I., Knyazev G.B.

Computer processing naturally scientific data by methods of multidimensional applied statistics]. Tomsk: TML-Press 2011. 120 p.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: МедиаСфера, 2006. 312 с. [Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data]. Moscow: MediaSfera, 2006. 312 p.

4. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Использование факторного анализа для оценки показателей иммунного статуса больных с хирургической патологией // Современные наукоемкие технологии, 2009. № 3. С. 84-85. [Sarap P.V., Vinnik Yu.S., Ostanin A.A. Use of the factorial analysis for an assessment of indicators of the immune status of patients with surgical pathology. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii = Modern High Technologies*, 2009, no. 3, pp. 84-85. (In Russ.)]

5. Халафян А.А. Учебник STATISTICA 6 Статистический анализ данных. М.: Бином, 2007. 503 с. [Khalafyan A.A. Textbook STATISTICA 6 Statistical analysis of data]. Moscow: Binom, 2007. 503 p.

6. Чепелева М.В. Факторный анализ в оценке состояния клеточного иммунитета у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями длинных трубчатых костей и крупных суставов // Клиническая лабораторная диагностика, 2013. № 11. С. 41-45. [Chepeleva M.V. The factorial analysis in evaluation of cell immunity of patients with pyo-inflammatory diseases of long bones and large joints. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2013, no. 11, pp. 41-45. (In Russ.)]

7. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.

Авторы:

Кузьмина Е.Г. — к.б.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Зацаренко С.В. — научный сотрудник, лаборатория клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Authors:

Kuzmina E.G., PhD (Biology), Head, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Zatsarenko S.V., Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

Поступила 20.09.2016

Отправлена на доработку 26.12.2016

Принята к печати 07.02.2017

Received 20.09.2016

Revision received 26.12.2016

Accepted 07.02.2017