

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ТИПОВ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

© 2014 г. А.Г. Борисов

ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Красноярск, Россия

Поступила: 30.07.2014. Принята: 25.08.2014

С целью выделения с помощью кластерного анализа и характеристики типов иммунных нарушений при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях обследовано 2549 человек с тяжелыми бактериальными инфекциями, хроническим бронхитом, внебольничной пневмонией, хроническим синуситом, хроническим тонзиллитом, острым тонзиллитом, инфильтративным туберкулезом, ВИЧ-инфицированных, больных хроническим вирусным гепатитом В и С, рецидивирующим герпесом, частыми острыми респираторными вирусными инфекциями, острым вирусным гепатитом В и инфекцией вирусом папилломы человека. Установлено, что лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние различных звеньев иммунной системы, отличаются значительным разнообразием показателей и у большей части больных соответствуют контрольным уровням. Использование кластерного анализа позволило выделить 6 иммунотипов, характеризующихся реакцией адаптивного и врожденного иммунитета, ареактивный, с гиперреакцией адаптивного иммунитета, иммунодефицитный и дисрегуляторный. Доказано, что распределение больных по иммунотипам зависит от этиологии и характера течения инфекционно-воспалительных заболеваний. Выделенные иммунотипы позволяют реализовать персонализированные подходы к диагностике и лечению больных с нарушениями функции иммунной системы.

Ключевые слова: иммунные нарушения, типирование, инфекционно-воспалительные заболевания

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время персонализированная медицина рассматривается как стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе индивидуальных молекулярно-генетических и морфофункциональных особенностей организма пациента [1, 2, 3]. С ее развитием становится все более очевидным, что большинство заболеваний фенотипически гетерогенны и имеют различные патофизиологические разновидности, зависящие от многих причин и прежде всего от генетических и эпигенетических факторов, стабильности работы гомеостатических

систем организма, а также действия факторов окружающей среды [4, 5]. То есть то или иное заболевание представляет собой набор "эндотипов", или отдельных вариантов заболевания, каждый из которых имеет определенный морфофункциональный тип реагирования организма на этиологический фактор и особенности патогенетических процессов. В целом эндотипы могут быть определены как кластеры клинико-лабораторных признаков заболевания и персональных особенностей ответа на лечение [6, 7, 8]. Следовательно, стратификация пациентов в подгруппы с общими биологическими характеристиками является первым важным шагом к реализации персонализированной медицины.

Дисфункции иммунной системы проявляются гипо- и/или гиперактивационными процессами и является одной из составляющих (нередко основной) причин развития забо-

Адрес: 660022, Красноярск: ул. Партизана Железняка, 3Г, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Борисову Александру Геннадьевичу.
E-mail: 2410454@mail.ru

левания [9, 10]. При этом гипоактивация связана или с количественно-функциональной недостаточностью компонентов иммунитета, или с отсутствием полноценной активации на определенный патоген. Развитие гиперреактивных состояний сопряжено с повышением количественно-функциональных характеристик эффекторных компонентов иммунитета и/или с недостаточностью супрессорных факторов [11]. Именно такие дисфункциональные особенности или их сочетания лежат в основе развития инфекционной, онкологической и аутоиммунной патологий, различных видов аллергий и ряда других хронических заболеваний [9, 10].

Для выявления разновидностей иммунопатологии, ее топической диагностики большое значение принадлежит лабораторным исследованиям, основной целью которых является подтверждение и/или идентификация иммунных нарушений. Они строятся на определенном алгоритме тестов, которые подбираются строго индивидуально для каждого больного на основании клинической картины и предполагаемого диагноза [12, 13]. Однако у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями не всегда фиксируются стандартные изменения иммунологических параметров. Как отмечает Лебедев К.А. с соавт. (2003), многолетние поиски конкретных поломок в иммунной системе в виде дефицитов или других дефектов при различных хронических, рецидивирующих, затяжных воспалительных процессах (и при других иммунопатологических состояниях) успехом так и не увенчались [14]. Это связано с тем, что при одном и том же заболевании, в зависимости от особенностей организма больного, развиваются различные по характеру реагирования иммунные реакции. Все это послужило основанием для проведения типирования иммунных реакций у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями с помощью одного из методов системного анализа — кластерного анализа. Метод позволяет по особенностям распределения исследуемых показателей выделять группы обследуемых людей со сходными характеристиками [15, 16, 17, 18].

Целью исследования явилось выделение с помощью кластерного анализа и характеристика типов иммунных нарушений при некоторых инфекционно-воспалительных заболеваниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на основе оценки состояния иммунной системы у пациентов, находящихся на обследовании в клинике ФГБУ "НИИ медицинских проблем Севера" СО РАМН. Всего было обследовано 2566 человек в возрасте 20 — 52 лет. Из них: 54 больных с тяжелыми бактериальными инфекциями (сепсис, перитонит), 74 — с хроническим бронхитом, 183 — с внебольничной пневмонией, 334 — с хроническим синуситом, 43 — с хроническим тонзиллитом, 50 — с острым тонзиллитом, 43 — с инфильтративным туберкулезом, 137 ВИЧ-инфицированных пациентов, 94 больных с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ), 119 — с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), 531 — с рецидивирующим герпесом, 279 — с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), 77 — с острым вирусным гепатитом В (ОВГВ), 75 — с инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекция). В качестве контроля обследовано 473 практически здоровых человека. Все группы обследуемых людей были сопоставимы по возрасту и полу. Диагноз заболеваний устанавливался при помощи стандартных клинико-инструментальных методов исследования. При обследовании пациентов до лечения и в процессе наблюдения проводилась клиническая оценка состояния иммунной системы, проведены лабораторные исследования.

Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием различных моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X) и PC5 (phycoerythrin-cyanin 5). Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [19]. Окраску антителами производили в соответствии с рекомендациями производителя. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse в соответствии с рекомендациями производителя (Beckman Coulter, USA). Использовалось четырехцветное иммунофенотипирование по следующим панелям: CD3/CD4/CD8/CD45 и CD3/CD19/CD16 + 56/CD45. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (BeckmanCoulter, USA) [20]. В каждой пробе анализировали не

менее 50 000 лимфоцитов. Основные фенотипы лимфоцитов определены следующим образом: Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-CD16/56^-CD45^+$), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD45^+$), Т-цитотоксические ($CD3^+CD8^+CD45^+$), NK-клетки ($CD3^-CD16/56^+CD45^+$), В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+CD16/56^+CD45^+$). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа. Определение концентрации иммуноглобулинов проведены методом иммуноферментного анализа.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации 2001 г.

Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007) и Microsoft Excel 10 (Microsoft, 2010). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Кластеризацию осуществляли методом одиночной связи (Single linkage). Число кластеров определяли на основании вычисления величин Евклидовых расстояний между среднегрупповыми величинами [21]. Помимо этого проведен индивидуальный анализ иммунологических параметров с выделением числа пациентов с низкими (попадающие в диапазон до C_{25} контрольной группы), средними (попадающие в диапазон C_{25} – C_{75}) и высокими (попадающие в диапазон выше C_{75} контрольной группы) показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что не у всех пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями выявлены изменения иммунологических показателей (рис.). От 34 до 55% у обследованных больных регистрируются показатели, соответствующие контрольным диапазонам. Аналогичные результаты получают и при рассмотрении результатов исследований по отдельным патологиям. Все это послужило основанием для проведения типологии лабораторных показателей, характеризующих иммунную систему при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Для типирования больных и лиц контрольной группы применялся метод кластерного анализа. В качестве иммунологических показателей, по которым осуществлялось типирование, были выбраны параметры, характеризующие врожденный иммунитет (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов и NK-клеток), состояние регуляторного звена ($CD4^+$ -лимфоциты), адаптивный клеточный (цитотоксические Т-лимфоциты) и адаптивный гуморальный иммунитет (В-лимфоциты и IgG). Выбор абсолютного количества клеток в качестве параметров для кластеризации связан с тем, что механизмы иммунного реагирования реализуются принципами гомеостатической пролиферации клеток иммунной системы [10, 11]. При этом нарушения функционирования иммунной системы происходят при изменении абсолютного количества иммунных клеток, что, в свою очередь, и приводит к развитию иммунопатологических состояний.

Число кластеров определялось на основании выбранной дистанционной меры с учетом предусмотренного преобразования значений (квадрат евклидова расстояния). Определение достаточного числа кластеров осуществлялось на базе пошагового изменения межкластерного расстояния. В качестве достаточного считалось число кластеров равное разности количества испытуемых и количества шагов, после которого межкластерное расстояние увеличивалось скачкообразно. В зависимости от количества нейтрофилов, NK-клеток, $CD4^+$ -, $CD8^+$ - и $CD19^+$ -лимфоцитов и концентрации IgG было получено 6 кластеров.

Установлено, что у лиц кластера 2 значительно выше количество нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови и ниже концентрация IgG, чем у лиц кластера 1 (табл. 1). У лиц кластера 3 абсолютное содержание нейтрофилов в крови ниже, чем у лиц кластеров 1 и 2, а уровень IgG в плазме меньше, чем у лиц кластера 1, но выше, чем у лиц кластера 2. У лиц кластера 4 выявляется сниженное количество нейтрофильных гранулоцитов в крови по сравнению с уровнем у лиц кластера 2 и максимальная по сравнению с другими кластерами концентрация IgG. Иммунологические показатели лиц кластера 5 характеризуются снижением содержания нейтрофильных гранулоцитов по сравнению с выявленным у лиц кластеров 1 и 2, но при повышении их количества относительно

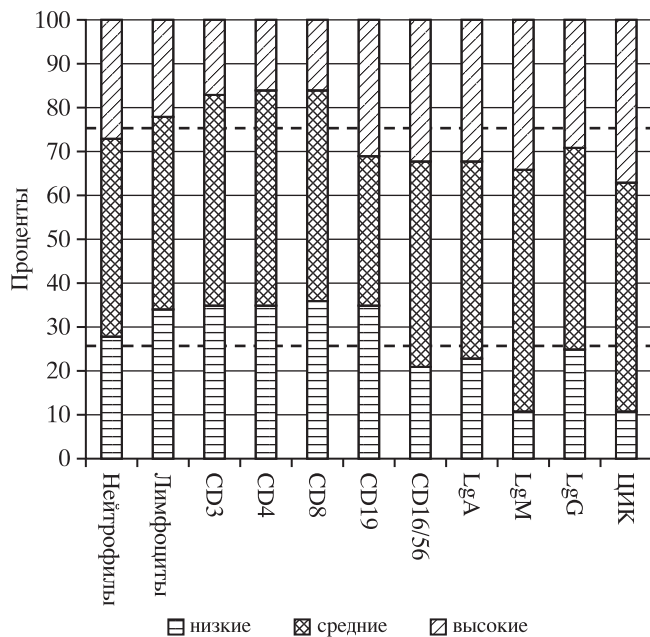


Рис. Индивидуальное распределение исследуемых иммунологических показателей у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

уровня кластера 3, понижением содержания CD16/56⁺-клеток относительно показателей лиц кластера 1, повышением количества CD19⁺-лимфоцитов по сравнению с уровнем лиц кластера 1, а также выраженным уменьшением концентрации IgG относительно значений, выявленных у лиц кластеров 1, 2, 3 и 4. Содержание нейтрофильных гранулоцитов у лиц кластера 6 превышает значения, выявленные у лиц кластеров 1, 3, 4 и 5, но ниже уровня кластера 2. Состояние иммунной системы у лиц кластера 6 также характеризуется минимальным количеством CD16/56⁺-клеток (снижение относительно значений, выявленных у лиц кластеров 1, 2, 3 и 5) и уровнем IgG. Кроме того, у лиц кластера 6 обнаружено максимальное количество CD4⁺- и CD19⁺-лимфоцитов.

В соответствии с выделенными кластерами нами проведен анализ распределения по ним лиц контрольной группы и с инфекционно-воспалительными заболеваниями (табл. 2). Обнаружено, что кластеры 3 и 5 стали основными по распределению для лиц контрольной группы (70,34%), больных хроническим бронхитом (72,98%), внебольничной пневмонией (62,5%) и с ВПЧ-инфекцией (70%). Больные с тяжелыми бактериальными инфекциями максимально распределены во 2 и 5 кластеры (69,24%). Больные хроническим синуситом

преимущественно распределились только в кластер 6 (71,32%), тогда как больные хроническим тонзиллитом — только в кластер 3 (68,75%). Основное количество больных острым тонзиллитом распределено между кластерами 1, 2 и 3 (90,9%). Относительное количество больных инфильтративным туберкулезом в кластерах 1, 3 и 4 составляет 81,25%. ВИЧ-инфицированные лица и больные ХВГС преимущественно распределены в кластеры 1 и 3 (63,89% и 72,34%, соответственно). Кластеры 1, 3 и 5 стали основными по распределению для больных ХВГВ (82,76%), рецидивирующим герпесом (92,26%) и частыми ОРВИ (91,77%).

При сравнительном исследовании иммунологических показателей лиц контрольной группы и с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сформированным кластерам статистически значимых различий не обнаружено (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ индивидуального распределения значений исследуемых иммунологических показателей у лиц с инфекционно-воспалительными заболеваниями позволил установить, что у значительных больных величины показателей соответствуют диапазону нормы. По-видимому, подобное соответствие значений иммунологических показателей при инфекционно-воспалительных заболеваниях контрольным значениям можно определить несколькими причинами. Во-первых, иммунитет является мощной и многоуровневой системой с выраженными компенсаторными свойствами [10, 11]. Во-вторых, не всегда происходит адекватное реагирование иммунной системы на определенный патоген. В-третьих, имеются индивидуальные особенности иммунного реагирования на различные патогены [17, 22, 23]. Тем не менее при лечении лиц с инфекционно-воспалительными заболеваниями необходимо определить тип иммунного реагирования для назначения адекватной терапии.

С помощью кластерного анализа обнаружено, что иммунологические показатели всех обследуемых людей (контрольная группа и лица с инфекционно-воспалительными заболеваниями) распределяются по 6 кластерам. Анализ иммунологических показателей по сформированным кластерам позволил установить, что кластер 1 характеризуется повышенным количеством NK-клеток и концен-

Таблица 1. Иммунологические показатели в сформированных кластерах (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Кластер 1 n = 490	Кластер 2 n = 168	Кластер 3 n = 826	Кластер 4 n = 116	Кластер 5 n = 686	Кластер 6 n = 278
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,38 2,62 – 4,39	6,69 5,79 – 8,03	3,14 2,45 – 3,82	3,13 2,23 – 4,27	3,27 2,51 – 4,19	3,70 2,62 – 5,17
		P ₁ < 0,001	P _{1,2} < 0,001	P ₂ < 0,001	P ₁ = 0,047 P ₂ < 0,001 P ₃ = 0,042	P ₁ = 0,019 P _{2,3,5} < 0,001 P ₄ = 0,010
CD16/56 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,40 0,25 – 0,62	0,41 0,28 – 0,66	0,38 0,25 – 0,60	0,36 0,20 – 0,62	0,38 0,24 – 0,57	0,28 0,18 – 0,49
					P ₁ = 0,029	P _{1,2,3,5} < 0,001
CD4 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,59 0,43 – 0,83	0,66 0,44 – 1,06	0,59 0,42 – 0,83	0,56 0,40 – 0,79	0,62 0,44 – 0,86	0,72 0,51 – 1,04
						P _{1,3,4,5} < 0,001
CD8 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,40 0,27 – 0,58	0,43 0,30 – 0,64	0,42 0,29 – 0,60	0,42 0,29 – 0,64	0,44 0,29 – 0,65	0,54 0,36 – 0,80
						P _{1,3,5} < 0,001 P _{2,4} = 0,004
CD19 ⁺ -лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,15 0,09 – 0,25	0,17 0,08 – 0,32	0,15 0,09 – 0,23	0,17 0,10 – 0,26	0,16 0,10 – 0,27	0,33 0,24 – 0,49
					P ₁ = 0,037	P _{1,2,3,4,5} < 0,001
IgG, г/л	18,00 17,08 – 19,89	11,76 10,70 – 13,50	13,67 12,60 – 14,74	27,00 25,00 – 31,50	9,00 7,87 – 9,90	2,97 1,80 – 4,87
		P ₁ < 0,001	P _{1,2} < 0,001	P _{1,2,3} < 0,001	P _{1,2,3,4} < 0,001	P _{1,2,3,4,5} < 0,001

Примечание: P₁ – статистически значимые различия с показателями кластера 1, P₂ – -//- кластера 2, P₃ – -//- кластера 3, P₄ – -//- кластера 4, P₅ – -//- кластера 5.

Таблица 2. Распределение по кластерам лиц контрольной группы и с инфекционно-воспалительными заболеваниями

Группы	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5	Кластер 6
Контроль, n = 473	13,40%	9,57%	31,58%	1,91%	38,79%	4,78%
Тяжелые бактериальные инфекции, n = 54	7,69%	34,62%	7,69%	11,54%	34,62%	3,84%
Хронический бронхит, n = 74	16,21%	10,81%	35,14%	0%	37,84%	0%
Внебольничная пневмония, n = 183	18,27%	12,50%	39,42%	2,88%	44,08%	3,85%
Хронический синусит, n = 334	2,21%	1,10%	6,62%	2,21%	16,54%	71,32%
Хронический тонзиллит, n = 43	12,50%	0%	68,75%	0%	18,75%	0%
Острый тонзиллит, n = 50	24,24%	36,37%	30,30%	3,03%	6,06%	0%
Инфильтративный туберкулез, n = 43	31,25%	12,50%	25,00%	25,00%	0%	6,25%
ВИЧ-инфекция, n = 137	38,89%	9,72%	25,00%	15,28%	11,11%	0%
Хронический вирусный гепатит В, n = 94	24,14%	6,90%	37,93%	10,34%	20,69%	0%
Хронический вирусный гепатит С, n = 119	21,28%	0%	51,06%	14,89%	12,77%	0%
Острый вирусный гепатит В, n = 77	45,60%	4,41%	33,82%	4,41%	11,76%	0%
Рецидивирующий герпес, n = 531	23,20%	4,27%	40,53%	3,20%	28,53%	0,27%
Частые ОРВИ, n = 279	25,29%	5,88%	37,66%	1,76%	28,82%	0,59%
ВПЧ-инфекция, n = 75	16,00%	6,00%	36,00%	4,00%	34,00%	4,00%

трации IgG, а также снижением содержания CD4⁺-клеток. Кроме того, именно в этом кластере выявляется минимальный уровень В- и цитотоксических Т-лимфоцитов. В кластере 2 наблюдается максимальное количество нейтрофилов и NK-клеток в периферической крови, но при снижении концентрации IgG. Кластер 3 характеризуется снижением количества нейтрофилов крови и концентрации IgG, а также минимальным уровнем В-лимфоцитов. Особенности иммунологических показателей обследуемых лиц в кластере 4 определяются минимальным количеством нейтрофилов в крови и максимальной концентрацией IgG. Кластер 5 характеризуется относительно усредненным уровнем иммунологических показателей. Иммунологические показатели обследованных лиц в кластере 6 характеризуются минимальным уровнем NK-клеток и концентрации IgG, а также максимальным количеством CD4⁺-, цитотоксических Т- и В-лимфоцитов.

Необходимо подчеркнуть, что различий по анализируемым иммунологическим показателям между лицами контрольной группы и с инфекционно-воспалительными заболеваниями не обнаружено. Исходя из анализа иммунологических показателей и распределения лиц контрольной группы и с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сформированным кластерам, мы можем выделить следующие типы состояния иммунной системы (иммунотипы):

Кластер 1 – иммунотип, характеризующийся реакцией адаптивного иммунитета.

Кластер 2 – иммунотип, характеризующийся активацией врожденного иммунитета.

Кластер 3 – ареактивный иммунотип.

Кластер 4 – иммунотип, характеризующийся гиперреакцией адаптивного иммунитета.

Кластер 5 – иммунодефицитный иммунотип.

Кластер 6 – дизрегуляторный иммунотип.

Основная группа лиц с иммунотипом, характеризующегося реакцией адаптивного иммунитета, представлена больными с вирусными инфекциями (69,78% от всех в кластере). Данный тип состояния иммунной системы является основным для больных острым вирусным гепатитом В (45,60%), ВИЧ-инфекцией (38,89%) и инфильтративным туберкулезом (31,25%). Реакция иммунной системы определяется высоким уровнем IgG и снижением количества цитотоксических Т-лимфоцитов и

Таблица 3. Иммунологические показатели лиц контрольной группы (К) и больных инфекционно-воспалительными заболеваниями (Б) в различных кластерах (Me, $C_{25}-C_{75}$)

Показатель	К/Б	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Кластер 5	Кластер 6
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	К	3,19 2,85 – 3,61	5,97 5,67 – 7,08	3,15 2,55 – 4,12	3,32 2,32 – 5,28	2,98 2,41 – 3,81	3,43 2,67 – 4,24
	Б	3,38 2,62 – 4,39	6,69 5,79-8,03	3,14 2,45 – 3,82	3,13 2,23 – 4,27	3,27 2,51 – 4,19	3,70 2,62 – 5,17
CD16/56 ⁺ -лимфоциты, $10^9/\text{л}$	К	0,55 0,40 – 0,71	0,29 0,24 – 0,35	0,49 0,24 – 0,74	0,42 0,34 – 0,58	0,35 0,23 – 0,50	0,44 0,28 – 0,56
	Б	0,40 0,25 – 0,62	0,41 0,28 – 0,66	0,38 0,25 – 0,60	0,36 0,20 – 0,62	0,38 0,24 – 0,57	0,28 0,18 – 0,49
CD4 ⁺ -лимфоциты, $10^9/\text{л}$	К	0,57 0,47 – 0,97	0,53 0,37 – 0,76	0,66 0,45 – 1,03	0,72 0,27 – 1,10	0,68 0,52 – 0,99	0,72 0,44 – 1,00
	Б	0,59 0,43 – 0,83	0,66 0,44 – 1,06	0,59 0,42 – 0,83	0,56 0,40 – 0,79	0,62 0,44 – 0,86	0,72 0,51 – 1,04
CD8 ⁺ -лимфоциты, $10^9/\text{л}$	К	0,41 0,32 – 0,60	0,44 0,30 – 0,59	0,50 0,34 – 0,74	0,48 0,33 – 0,64	0,47 0,25 – 0,65	0,54 0,41 – 0,61
	Б	0,40 0,27 – 0,58	0,43 0,30 – 0,64	0,43 0,29 – 0,60	0,42 0,29 – 0,64	0,44 0,29 – 0,65	0,54 0,36 – 0,80
CD19 ⁺ -лимфоциты, $10^9/\text{л}$	К	0,14 0,07 – 0,20	0,15 0,08 – 0,30	0,17 0,08 – 0,26	0,17 0,15 – 0,17	0,20 0,12 – 0,29	0,24 0,15 – 0,27
	Б	0,15 0,09 – 0,25	0,17 0,08 – 0,32	0,15 0,09 – 0,23	0,17 0,10 – 0,26	0,16 0,10 – 0,27	0,33 0,24 – 0,49
IgG, г/л	К	18,00 17,25 – 19,20	12,10 11,03 – 13,35	14,03 12,24 – 14,64	25,13 24,75 – 25,75	9,00 8,13 – 9,76	4,34 2,68 – 5,69
	Б	18,00 17,08 – 19,89	11,76 10,70 – 13,50	13,66 12,60 – 14,75	27,00 25,00 – 31,50	9,00 7,87 – 9,90	2,97 1,80 – 4,87

В-клеток, которые могут мигрировать в ткань для реализации эффекторных функций [11]. Действительно, повышение количества IgG у больных острым вирусным гепатитом В ранее уже отмечено [24]. Также установлено снижение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов у основной части лиц с острым вирусным гепатитом В, что связано с реакцией Т-клеточного звена иммунной системы [25].

Иммунотип, характеризующейся активацией врожденного иммунитета, наиболее часто встречается у больных острым тонзиллитом (36,37%) и с тяжелыми бактериальными инфекциями (34,62%). Состояние активации врожденного иммунитета характеризуется максимальным по сравнению с другими иммунотипами количеством клеток врожденного иммунитета (нейтрофильные гранулоциты и NK-клетки), что является проявлением иммуновоспалительных процессов [10].

Ареактивный иммунотип является основным для больных хроническим тонзиллитом (68,75%), хроническим вирусным гепатитом С (51,06%), рецидивирующим герпесом (40,53%), хроническим вирусным гепатитом В (37,93%), частыми ОРВИ (37,66%) и ВПЧ-инфекцией (36,00%). Данный иммунотип определяется невыраженными изменениями в иммунной системе по сравнению с другими выделенными состояниями иммунной системы. По-видимому, именно отсутствием значимой реакции со стороны иммунной системы и определяется хронический и рецидивирующий характер представленных инфекционных заболеваний. Необходимо отметить, что ареактивный тип состояния иммунной системы также встречается и у значительной части лиц контрольной группы (31,58%). Вероятно, это связано с отсутствием в организме иммуновоспалительных процессов.

Иммунотип, характеризующийся гиперреакцией адаптивного иммунитета, у лиц с инфекционно-воспалительными заболеваниями и контрольной группы встречается достаточно редко: у четверти больных инфильтративным туберкулезом, еще реже при остальных заболеваниях, менее 2% у лиц контрольной группы. Гиперреакция адаптивного иммунитета определяется высокой концентрацией (выше диапазона нормы) IgG в сыворотке крови, но при очень низком содержании нейтрофильных гранулоцитов.

Иммунодефицитный иммунотип является основным для больных внебольничной пневмонией (44,08%) и лиц контрольной группы

(38,79%). Данный иммунотип часто встречается при тяжелых бактериальных инфекциях, ВПЧ-инфекции, частых ОРВИ, рецидивирующим герпесом и хроническом тонзиллите. Следовательно, иммунодефицитный иммунотип не связан с конкретным типом инфекционного процесса и определяется низким уровнем показателей адаптивного и врожденного иммунитета. Необходимо отметить, что высокая частота выявляемости данного иммунотипа у лиц контрольной группы определяется относительным состоянием покоя иммунной системы, в связи с отсутствием инфекционно-воспалительных процессов.

Дизрегуляторный иммунотип характеризуется выраженным дисбалансом величин показателей врожденного и адаптивного иммунитета. Дизрегуляторное состояние иммунной системы определяется минимальным уровнем IgG и NK-клеток, а также максимальными (по сравнению с другими иммунотипами) значениями содержания CD4⁺-лимфоцитов, цитотоксических Т-клеток и В-лимфоцитов. Дизрегуляторный иммунотип является основным только для больных хроническим синуситом (71,32%). При остальных инфекционно-воспалительных заболеваниях и у лиц контрольной группы данный иммунотип встречается редко.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние различных звеньев иммунной системы при инфекционно-воспалительных заболеваниях, отличаются значительным разнообразием значений и у значительной части больных (34–55%) соответствуют контрольным уровням. Использование кластерного анализа позволило выделить 6 иммунотипов, определяемых различным состоянием врожденного и адаптивного иммунитета: характеризующиеся реакцией адаптивного и врожденного иммунитета, ареактивный, с гиперреакцией адаптивного иммунитета, иммунодефицитный и дизрегуляторный. Доказано, что распределение больных по иммунотипам зависит от этиологии и характера течения инфекционно-воспалительных заболеваний. Иммунотип, характеризующийся реакцией адаптивного иммунитета, преимущественно представлен больными с вирусными инфекциями. Иммунотип с активацией врожденного иммунитета

преимущественно представлен больными с инфекциями бактериальной этиологии. Ареактивный и иммунодефицитный иммунотип не зависят от типа инфекционного процесса, но преимущественно представлены больными с хроническими и рецидивирующими инфекционными процессами. Дизрегуляторный иммунотип и с гиперреакцией адаптивного иммунитета выявляются наиболее редко. Лица контрольной группы преимущественно распределены по ареактивному и иммунодефицитному иммунотипам, что, по-видимому, определяется состоянием относительного покоя иммунной системы при отсутствии инфекционно-воспалительных процессов. Выделенные иммунотипы позволяют реализовать персонализированные подходы к диагностике и лечению больных с нарушениями функции иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дегов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Бакалушев В.П., Арчаков А.И. и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук 2012, 12, 4 – 12.
2. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine. Clin. Nurse Spec. 2013, 27, 36 – 43.
3. Miller D.B., O'Callaghan J.P. Personalized medicine in major depressive disorder – opportunities and pitfalls. Metabolism 2013, 62 (suppl.), 34 – 39.
4. Пруцкий В.Ю. О перспективах персонализированной медицины Здравоохранение 2013, 5, 60 – 65.
5. Whirl-Carrillo M., McDonagh E.M., Hebert J.M., Gong L., Sangkuhl K. et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Clin. Pharmacol. Ther. 2012, 92, 414 – 417.
6. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C., Dykewicz M.S., Hellings P.W. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 131, 1479 – 1490.
7. Campo P., Rodríguez F., Sánchez-García S., Barranco P., Quirce S. et al. Severe Asthma Workgroup; SEAIC Asthma Committee. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2013, 23, 76 – 88.
8. Lin T.Y., Poon A.H., Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. Curr. Opin. Pulm. Med. 2013, 19, 18 – 23.
9. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунопатологии. ГЭОТАР-Медиа, Москва 2011, 640.
10. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Наука, Новосибирск 2009, 274.
11. Ярилин А.А. Иммунология. ГЭОТАР-Медиа, Москва 2010, 752.
12. Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы. Медицинская иммунология 2013, 1, 45 – 50.
13. Маркова Т.П. Методические подходы к формулировке диагноза вторичного иммунодефицита. Российский аллергологический журнал 2008, 1, 175 – 176.
14. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. Медицинская книга, Москва 2003, 442.
15. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Формирование кластеров иммунной системы и действие иммуностропных лекарственных средств у пациентов с ургентной хирургической патологией. Российский иммунологический журнал 2012, 1, 85 – 92.
16. Franceschini J., Jardim J.R., Fernandes A.L., Jamnik S., Santoro I.L. Relationship between the magnitude of symptoms and the quality of life: a cluster analysis of lung cancer patients in Brazil. J. Bras. Pneumol. 2013, 39, 23 – 31.
17. Karim R., Mack W.J., Stiller T., Operskalski E., Frederick T. et al. Association of HIV clinical disease progression with profiles of early immune activation: results from a cluster analysis approach. AIDS 2013, 27, 1473 – 1481.
18. Marques E.A., Pizarro A.N., Figueiredo P., Mota J., Santos M.P. Modifiable lifestyle behavior patterns, sedentary time and physical activity contexts: a cluster analysis among middle school boys and girls in the SALTA study. Prev. Med. 2013, 56, 413 – 415.
19. Maecker H., McCoy P., Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. Nat. Rev. Immunol. 2012, 12, 191 – 200.
20. Luijder J.I., Cyfra M., Johnson P., Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flow cytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. Lab. Hematol. 2004, 10, 102 – 108.
21. Леончик Е.Ю., Савастру О.В. Кластерный анализ. Терминология, методы, задачи. ОНУ им. И.И. Мечникова, Одесса 2007, 208.
22. Cui Y., Yang X., Zhu W., Li J., Wu X. et al. Immune response, clinical outcome and safety of dendritic cell vaccine in combination with cytokine-induced killer cell therapy in cancer patients. Oncol. Lett. 2013, 6, 537 – 541.
23. Faner R., Cruz T., Agustí A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev. Clin. Immunol. 2013, 9, 821 – 833.

24. Борисов А.Г., Савченко А.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом вирусном гепатите В. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012, 3, 53 – 57.
25. Rana D., Menachery J., Chawla Y., Duseja A., Dhiman R. et al. HBV specific T-cell responses in hepatitis B. Trop. Gastroenterol. 2011, 32, 273 – 278.

CLUSTER ANALYSIS OF TYPES OF IMMUNE DISORDERS IN INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES

A.G. Borisov

Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Laboratory for Molecular Cell Physiology and Pathology, Krasnoyarsk, Russia

In order to isolate using cluster analysis and characteristics of different types of immune disorders in various infectious and inflammatory diseases of the surveyed 2549 people with severe bacterial infections, chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, chronic sinusitis, chronic tonsillitis, acute tonsillitis, infiltrative tuberculosis, HIV-infected, patients with chronic viral hepatitis B and C, recurrent herpes, frequent acute respiratory infection, acute viral hepatitis B and human papillomavirus infection. Found that laboratory indicators of the functional status of the various parts of the immune system, is a high diversity of values and a significant proportion of patients correspond to control levels. Using cluster analysis allowed to allocate 6 immunotypes characterized by the reaction of the adaptive and innate immune, unresponsiveness, with the overreaction of adaptive immunity, immunodeficiency and disregulatory. It is proved that the distribution of patients by immunotypes depends on the etiology and course of infectious and inflammatory diseases. Dedicated immunotypes allow to implement a personalized approach to the diagnosis and treatment of patients with disorders of the immune system.