

П.В. Сарап<sup>1</sup>, А.А. Останин<sup>2</sup>, Ю.С. Винник<sup>3</sup>**КЛАСТЕРНАЯ СТРУКТУРА ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ  
С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 6 им. Н.С. Карповича (Красноярск)<sup>2</sup>НИИ клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск)<sup>3</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Иммунная система пациентов с ургентной хирургической патологией подвержена воздействию множества повреждающих факторов. Их действие приводит к формированию отдельных кластеров с центрами в точках, соответствующих оптимальным характеристикам иммунной системы. Дистанция от центра кластера (ДК) тесно связана с состоянием пациента. С целью охарактеризовать особенности показателей состояния пациентов в центральных и периферических областях кластеров обследованы 442 пациента с экстренной патологией органов брюшной полости. С использованием количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ лимфоцитов выделены 6 кластеров иммунного статуса. Проведено сравнение показателей пациентов, принадлежавших к центральному и периферическому квантилям одного кластера. Результаты исследования показывают, что периферические области кластеров характеризуются большими значениями показателей интоксикации и тяжести состояния. Показатели свидетельствуют о большей напряженности иммунной системы и вегетативной регуляции на периферии кластеров. Кластерная принадлежность и ДК — важные критерии для оценки тяжести состояния пациентов и оптимизации методов лечения.

**Ключевые слова:** иммунитет, ургентная хирургия, кластерный анализ

**CLUSTER STRUCTURE OF ORGANIZATION OF IMMUNE STATUS  
IN PATIENTS WITH URGENT SURGICAL PATHOLOGY**P.V. Sarap<sup>1</sup>, A.A. Ostanin<sup>2</sup>, Y.S. Vinnik<sup>3</sup><sup>1</sup>City Clinical Hospital N 6 named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk<sup>2</sup>Institute of clinical immunology SB RAMS, Novosibirsk<sup>3</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenskiy, Krasnoyarsk

The immune system of patients with urgent surgical pathology is affected by multiple damaging factors. Their action leads to the formation of separate clusters with centers at points corresponding to the optimal characteristics of the immune system. The distance from the cluster center (DC) is closely related to the patient. In order to characterize the features of indicators of the patients in the central and peripheral areas of clusters 442 patients with urgent abdominal pathology were examined. Using the number of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ lymphocytes allocated six clusters of immune status. We compared the patients belonging to the central and peripheral quantiles of each cluster. The results show that the peripheral area of the clusters are characterized by high values of indicators of intoxication and severity of the condition. Indicators show most intensity of the immune system and autonomic regulation in the periphery of the clusters. Cluster membership and DC are important criteria for evaluating the severity of the patients and to optimize treatment methods.

**Key words:** immune system, urgent surgery, cluster analysis

Иммунная система пациентов с ургентной хирургической патологией подвержена воздействию множества повреждающих факторов. Нарушения иммунного статуса определяют характер течения послеоперационного периода, исход заболевания и сроки выздоровления [8, 13]. Совершенствование методов лечения этой категории пациентов невозможно без коррекции иммунного статуса. Разработка методов коррекции иммунных нарушений, требует более детального изучения патогенетических особенностей функционирования иммунной системы.

Современные методы системного анализа позволяют с новых позиций рассмотреть организацию иммунного ответа [9, 12]. Формирование взаимосвязей внутри систем происходит при участии внешних факторов. Для компенсации влияний извне элементы системы стремятся приобрести оптимальные характеристики [5]. В результате этого в областях с оптимальными характеристиками появляются сгу-

щения данных — кластеры, состоящие из элементов системы с относительно сходными свойствами. Дистанция показателей от центра кластера (ДК) связана характеристиками элементов [15].

Ранее мы показали, что с увеличением ДК тяжесть состояния пациентов увеличивается [14]. Это позволило сделать вывод о том, что области, близкие к центрам кластеров, характеризуются меньшей тяжестью состояния пациентов [14]. В связи с этим становится актуальным изучение различий показателей состояния пациентов в центральных и периферических областях кластеров.

**Цель исследования:** охарактеризовать особенности показателей состояния пациентов в центральных и периферических областях кластеров.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследованы 442 пациента с экстренной патологией органов брюшной полости, требовавшей

экстренного оперативного лечения. Среди них — пациенты с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки — ДПК (162 человек, 36,6 %), проникающими ранениями с повреждением органов брюшной полости (73, 16,5 %), панкреонекрозами (45, 10,2 %), острой спаечной кишечной непроходимостью (70, 15,8 %), деструктивными формами аппендицита (31,7 %), у 104 пациентов, включая вышеперечисленных, наблюдались другие острые воспалительные процессы (23,5 %). Перитонит и абдоминальный сепсис наблюдался у 292 человек (66,1 %). В то же время изменения состава лейкоцитов крови, соответствующие синдрому системной воспалительной реакции (ССВР), отмечены на момент исследования только у 54 пациентов (12,2 %). Госпитальная пневмония развилась у 11 пациентов (2,5 %), полиорганная недостаточность — у 59 больных (13,3 %). Выздоровевших пациентов — 381 (86,2 %), в 61 случае (13,8 %) заболевание закончилось летальным исходом. Пациенты обследованы в течение первых двух суток с момента операции, а также на 5–7-е и 10–12-е сутки послеоперационного периода. В исследование включены 949 результатов обследований. Интегральную оценку тяжести состояния пациентов проводили в динамике с помощью шкал *Apache II*, *SAPS II*, *SOFA*, *MODS*.

Все пациенты были оперированы в течение первых суток с момента госпитализации. Оперативное лечение включало лапаротомию, ревизию органов брюшной полости, устранение последствий травмы или ранения, ликвидацию (по возможности) очага инфекции. При невозможности одномоментного устранения гнойного процесса в брюшной полости проводились программированные релапаротомии. Все пациенты получали инфузионную, детоксикационную и антибактериальную терапию в объеме, адекватном тяжести состояния.

Исследовали показатели периферической крови: количество лейкоцитов ( $L$ ,  $\times 10^9/l$ ), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) в мкл; показатели лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ): по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ<sub>КК</sub>), по В.К. Островскому (ЛИИ<sub>ОС</sub>), по С.Ф. Химич в модификации А.А. Костюченко с соавт. (ЛИИ<sub>Х</sub>) [3]. Исследовали показатели вегетативной регуляции: индекс стресса (ИС), число признаков напряженности (ЧПН) адаптационных реакций организма по Л.Х. Гаркави (1987) [1], индекс *Kerdö* (ИК), показатель минутного объема кровотока (МОК) [2]. Определяли уровень экспрессии на лимфоцитах молекул: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95. Использовали моноклональные антитела, производимые ЗАО «Сорбент» (Москва, Россия). В расчетах использовали значения абсолютного числа клеток (в мкл) крови (*abs*), экспрессирующих молекулы: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38, CD95. Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали с помощью латекс-теста. Оценивали фагоцитарный индекс (ФИ) и число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G определяли методом

иммунопреципитации в агаровом геле по G. Mancini (1965). Выявление циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили после инкубации с раствором ПЭГ-6000 с учетом результатов на фотоэлектроколориметре при длине волны 315 нм. Уровень ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ) в сыворотке крови оценивали с помощью тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Биохимические показатели крови измеряли на биохимическом анализаторе «Hitachi-912» с использованием адаптированных методик. Измерение интенсивности экспрессии на поверхности лимфоцитов катехоламин-рецепторных и серотонин-рецепторных комплексов определяли с помощью модифицированного люминесцентно-гистохимического метода Фалька — Хилларпа [7].

Расчеты выполняли с помощью пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0». В качестве основных статистических параметров учитывали среднее арифметическое значение величин (*M*) и их стандартную ошибку (*m*). Различия показателей в группах проверяли с помощью *U*-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Для оценки взаимосвязи между показателями состояния пациентов и ДК использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Значения  $p < 0,01$  представляли числом в форме мантииссы и показателя степени.

Выбор наиболее информативных показателей для кластеризации осуществляли методами факторного анализа. Процедура выделения главных компонент (ГК) заключается в поиске в многомерном пространстве осей факторов, описывающих значения дисперсии изучаемых переменных. Рассматривали факторы с учетом критерия значимости, предложенного H.F. Kaiser [10], с собственными значениями  $\lambda > 1,0$ . Для повышения интерпретируемости факторов использовали метод вращения VARIMAX, позволяющий получать более контрастные факторные нагрузки [11]. В качестве массива данных использовали показатели: количество лейкоцитов, абсолютные количества CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD16+n, CD20+, CD25+, CD38+, CD95+, число фагоцитирующих нейтрофилов, концентрации IgG, IgA, IgM, циркулирующих иммунных комплексов. Оптимальное число кластеров определяли на основании вычисления величин Евклидовых расстояний между среднегрупповыми величинами [4].

Многомерный анализ корреляционных взаимосвязей 15 показателей гемоиммунограммы 442 пациентов с ургентной хирургической патологией позволил извлечь и ранжировать «латентные» факторы (главные компоненты, ГК 1-15) по степени их воздействия на процессы, протекающие в иммунной системе [6, 14]. Состояние иммунной системы обследованных пациентов существенно зависит от влияния четырех факторов, численно выраженных значениями ГК 1-4  $\lambda > 1,0$ . Так, первый фактор определяет 44,85 % всех возможных состояний им-

Таблица 1

Характеристики кластеров иммунной системы ( $M \pm m$ ,  $\text{мкл}^{-1}$ )

| Показатель | Кластер 1<br>$n = 15$ | Кластер 2<br>$n = 71$ | Кластер 3<br>$n = 166$ | Кластер 4<br>$n = 241$ | Кластер 5<br>$n = 253$ | Кластер 6<br>$n = 203$ |
|------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| abs CD3+   | 1332,81 $\pm$ 64,5    | 889,7 $\pm$ 17,42     | 630,75 $\pm$ 6,86      | 428,83 $\pm$ 4,11      | 273,18 $\pm$ 3,52      | 127,82 $\pm$ 3,70      |
| abs CD4+   | 811,2 $\pm$ 60,95     | 510,72 $\pm$ 11,41    | 363,86 $\pm$ 4,47      | 263,46 $\pm$ 3,54      | 161,11 $\pm$ 2,35      | 71,62 $\pm$ 2,14       |
| abs CD8+   | 752,8 $\pm$ 38,19     | 537,06 $\pm$ 14,78    | 384,17 $\pm$ 5,5       | 264,93 $\pm$ 3,14      | 164,31 $\pm$ 2,41      | 75,52 $\pm$ 2,40       |
| abs CD16+  | 977,73 $\pm$ 84,66    | 570,28 $\pm$ 24,59    | 412,57 $\pm$ 9,42      | 296,06 $\pm$ 6,46      | 198,5 $\pm$ 4,21       | 116,33 $\pm$ 3,29      |

**Примечание:** достоверность различий между кластерами для всех показателей,  $p < 0,001$ .

мунной системы обследованных пациентов, второй — 17,32 %, третий — 8,34 %, четвертый — 7,47 %. В сумме эти четыре фактора определяют вариации состояния иммунной системы обследованных пациентов на 77,52 %. В соответствии с канонами статистики, колебания значений других факторов не являются существенными с точки зрения изменения состояния иммунной системы [6, 14].

В качестве критериев кластеризации показателей иммунного статуса были использованы показатели, наиболее тесно связанные со значениями наиболее влияющей ГК-1: abs CD3+, abs CD4+, abs CD8+, abs CD16+ [14]. Были выделены 6 кластеров — вариантов организации иммунной системы [14] (табл. 1).

Показатели Apache II и MODS пациентов 1 кластера прямо коррелируют с величиной ДК [14]. У пациентов 2, 3 и 4-го кластеров отмечена положительная связь между ДК и тяжестью состояния пациентов по шкалам Apache II, SOFA, SAPS II, MODS [14]. У пациентов 5-го кластера отмечена положительная связь между ДК и тяжестью состояния по шкале SOFA [14].

Дальнейшие исследования проводили с использованием методов квантильной статистики. Показатели пациентов были распределены в четыре квантиля в зависимости от удаления от центра кластера. Как наиболее различающиеся по величине ДК сравнивали показатели, относящиеся к 1-му квантилю (наиболее близкие к центру кла-

стера) и 4-му квантилю (относящиеся к периферии кластера).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов в первом кластере иммунной системы в виду малого числа наблюдений выявлены различия только показателя abs CD16+. Зарегистрированы наибольшие значения показателя abs CD16+ на периферии кластера (998,32  $\pm$  73,71 и 1428,78  $\pm$  124,17 соответственно;  $p = 0,018$ ), что можно расценивать как более интенсивную нагрузку на механизмы конституционального иммунитета.

У пациентов, показатели которых принадлежат периферии 2-го кластера, выше количество лейкоцитов и значения шкал тяжести состояния Apache II, SOFA, SAPS II, MODS (табл. 2). В пользу большей интоксикации у пациентов на периферии 2-го кластера свидетельствуют высокие уровни ЛДГ (483,97  $\pm$  24,65 vs 600,67  $\pm$  26,42 Ед/л;  $p = 0,003$ ) и билирубина (5,98  $\pm$  0,87 vs 9,74  $\pm$  1,70  $\text{мкмоль/л}$ ;  $p = 0,038$ ). Однако значения общего белка были выше, а уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) — ниже на периферии 2-го кластера (табл. 2). У пациентов, показатели которых принадлежат центру 2-го кластера, ниже уровень симпатикотонии (ИК, МОК). При этом в центре 2-го кластера меньше показатель ЧПН, что свидетельствует о меньшем напряжении процессов адаптации. Также в центре 2-го кластера был выше уровень холестерина — одного из факторов стабилизации

Таблица 2

Различия квантилей второго кластера иммунной системы ( $M \pm m$ ,  $\text{мкл}^{-1}$ )

| Показатель         | Квантиль-1 ( $n = 27$ ) | Квантиль-4 ( $n = 27$ ) | Достоверность различий     |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| L, $10^9/\text{л}$ | 8,93 $\pm$ 0,54         | 11,28 $\pm$ 0,89        | $p = 0,014$                |
| ИК, %              | 1,14 $\pm$ 2,73         | 12,98 $\pm$ 3,12        | $p = 0,003$                |
| МОК, мл/мин        | 3033,52 $\pm$ 201,83    | 3809,52 $\pm$ 355,51    | $p = 0,020$                |
| ЧПН                | 2,19 $\pm$ 0,20         | 3,38 $\pm$ 0,22         | $p = 7,052 \times 10^{-4}$ |
| Общий белок, г/л   | 51,36 $\pm$ 2,34        | 65,80 $\pm$ 2,31        | $p = 4,678 \times 10^{-4}$ |
| СМП, у.е.          | 1427,22 $\pm$ 189,16    | 714,16 $\pm$ 95,01      | $p = 0,028$                |
| Apache II          | 6,15 $\pm$ 0,46         | 8,52 $\pm$ 0,65         | $p = 0,002$                |
| SOFA               | 0,96 $\pm$ 0,21         | 2,57 $\pm$ 0,31         | $p = 2,346 \times 10^{-4}$ |
| SAPS II            | 22,52 $\pm$ 1,22        | 28,14 $\pm$ 1,40        | $p = 0,004$                |
| MODS               | 1,04 $\pm$ 0,16         | 2,33 $\pm$ 0,27         | $p = 4,273 \times 10^{-4}$ |

мембран клеток ( $4,31 \pm 0,09$  vs  $3,98 \pm 0,10$  ммоль/л;  $p = 0,015$ ).

В центре 3-го кластера ниже значения показателей интоксикации: L (табл. 3), ЛИИкк ( $1,54 \pm 0,19$  vs  $2,44 \pm 0,29$ ;  $p = 0,008$ ), ЛИИос ( $2,03 \pm 0,12$  vs  $2,69 \pm 0,17$ ;  $p = 4,182 \times 10^{-4}$ ), ЛИИх ( $2,53 \pm 0,69$  vs  $3,54 \pm 0,52$ ;  $p = 1,034 \times 10^{-4}$ ), ЛДГ ( $486,33 \pm 12,39$  vs  $553,00 \pm 9,76$  ЕД/л;  $p = 7,435 \times 10^{-5}$ ). В центре 3-го кластера ниже уровень симпатикотонии, оцененный с помощью показателей ИК и МОК, уровень стресса, о котором свидетельствуют значения ИС и ЧПН. Уровень холестерина выше в центре 3-го кластера ( $4,25 \pm 0,04$  vs  $3,97 \pm 0,08$  ммоль/л;  $p = 1,659 \times 10^{-4}$ ). В центре кластера выше уровень

экспрессии на лимфоцитах молекул: CD20, CD38, CD95. Этому соответствуют меньшие значения шкал тяжести состояния Apache II, SOFA, SAPS II, MODS (табл. 3). Напряженность фагоцитарного звена иммунной системы выше на периферии 3-го кластера, о чем свидетельствуют значения показателей ФИ и ЧФН (табл. 3). Также был выше показатель abs CD16+н, свидетельствующий о более интенсивной нагрузке на неспецифический иммунитет.

На периферии 4-го кластера выше значения показателей интоксикации: уровень лейкоцитов, ЛИИх ( $2,68 \pm 0,27$  vs  $5,15 \pm 0,87$ ;  $p = 0,016$ ), СМП, ЛДГ ( $470,74 \pm 9,98$  vs  $555,19 \pm 12,76$  ЕД/л;

Таблица 3

Различия квантилей третьего кластера иммунной системы ( $M \pm m$ , мкл<sup>-1</sup>)

| Показатель                    | Квантиль-1 ( $n = 58$ ) | Квантиль-4 ( $n = 57$ ) | Достоверность различий     |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| L, $10^9$ /л                  | $8,72 \pm 0,56$         | $11,51 \pm 0,79$        | $p = 8,865 \times 10^{-4}$ |
| ИК, %                         | $11,18 \pm 1,12$        | $15,59 \pm 1,39$        | $p = 0,004$                |
| МОК, мл/мин                   | $3562,22 \pm 91,00$     | $3920,32 \pm 106,31$    | $p = 0,001$                |
| ИС                            | $0,46 \pm 0,02$         | $0,34 \pm 0,02$         | $p = 2,296 \times 10^{-5}$ |
| ЧПН                           | $2,66 \pm 0,14$         | $3,14 \pm 0,15$         | $p = 0,034$                |
| CD20+, %                      | $18,57 \pm 0,30$        | $17,60 \pm 0,45$        | $p = 0,034$                |
| CD38+, %                      | $15,85 \pm 0,20$        | $16,85 \pm 0,40$        | $p = 0,018$                |
| CD95+, %                      | $17,57 \pm 0,33$        | $18,68 \pm 0,25$        | $p = 0,004$                |
| abs CD16+н, мкл <sup>-1</sup> | $1912,78 \pm 184,03$    | $2434,17 \pm 166,14$    | $p = 0,004$                |
| ФИ, %                         | $49,81 \pm 1,32$        | $47,00 \pm 1,38$        | $p = 0,044$                |
| ЧФН, мкл <sup>-1</sup>        | $2647,47 \pm 164,62$    | $3435,43 \pm 227,56$    | $p = 0,004$                |
| Apache II                     | $6,47 \pm 0,36$         | $8,95 \pm 0,52$         | $p = 1,897 \times 10^{-4}$ |
| SOFA                          | $1,41 \pm 0,17$         | $2,50 \pm 0,20$         | $p = 1,940 \times 10^{-4}$ |
| SAPS II                       | $23,07 \pm 0,81$        | $28,16 \pm 1,18$        | $p = 0,002$                |
| MODS                          | $1,36 \pm 0,16$         | $2,46 \pm 0,19$         | $p = 3,100 \times 10^{-5}$ |

Таблица 4

Различия квантилей четвертого кластера иммунной системы ( $M \pm m$ , мкл<sup>-1</sup>)

| Показатель                  | Квантиль-1 ( $n = 79$ ) | Квантиль-4 ( $n = 79$ ) | Достоверность различий     |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| L, $10^9$ /л                | $8,82 \pm 0,47$         | $11,63 \pm 0,72$        | $p = 8,804 \times 10^{-4}$ |
| АКЛ, мкл <sup>-1</sup>      | $1562,03 \pm 20,46$     | $1787,92 \pm 55,43$     | $p = 0,002$                |
| CD20+, %                    | $19,30 \pm 0,32$        | $18,17 \pm 0,40$        | $p = 0,016$                |
| CD25+, %                    | $16,99 \pm 0,34$        | $15,28 \pm 0,21$        | $p = 1,047 \times 10^{-4}$ |
| abs CD8+, мкл <sup>-1</sup> | $257,69 \pm 2,40$       | $276,31 \pm 7,21$       | $p = 0,010$                |
| ФИ, %                       | $48,30 \pm 0,83$        | $46,10 \pm 1,39$        | $p = 0,005$                |
| ИЛ-4, пг/мл                 | $7,16 \pm 0,29$         | $5,19 \pm 0,55$         | $p = 0,008$                |
| ИЛ-1-РА, пг/мл              | $1456,85 \pm 152,82$    | $940,65 \pm 182,21$     | $p = 0,022$                |
| Общий белок, г/л            | $61,65 \pm 1,18$        | $56,54 \pm 1,06$        | $p = 8,860 \times 10^{-4}$ |
| СМП, у.е.                   | $598,40 \pm 104,37$     | $597,62 \pm 44,97$      | $p = 0,010$                |
| Apache II                   | $7,96 \pm 0,55$         | $11,22 \pm 0,57$        | $p = 4,355 \times 10^{-6}$ |
| SOFA                        | $1,87 \pm 0,19$         | $3,09 \pm 0,20$         | $p = 1,141 \times 10^{-5}$ |
| SAPS II                     | $26,87 \pm 1,32$        | $32,49 \pm 1,43$        | $p = 0,002$                |
| MODS                        | $1,89 \pm 0,20$         | $2,99 \pm 0,18$         | $p = 1,020 \times 10^{-5}$ |

$p = 1,000 \times 10^{-8}$ ) (табл. 4). Это соответствовало большему значению показателей шкал тяжести состояния Apache II, SOFA, SAPS II, MODS. За счет числа лейкоцитов на периферии кластера были выше уровни АКЛ и abs CD8+ (табл. 4). В центре 4-го кластера выше уровень экспрессии на лимфоцитах молекул CD20, CD25; выше экспрессия на лейкоцитах рецепторов СА-R ( $459,84 \pm 60,65$  vs  $202,67 \pm 36,34$ ;  $p = 9,805 \times 10^{-5}$ ) и ST-R ( $155,61 \pm 1,98$  vs  $147,97 \pm 2,92$ ;  $p = 0,007$ ), уровень холестерина ( $3,96 \pm 0,11$  vs  $3,71 \pm 0,09$  ммоль/л;  $p = 0,002$ ). Также в центре кластера выше продукция ИЛ-4 и ИЛ-1-РА и ФИ (табл. 4).

На периферии 5-го кластера ниже, чем в центре, уровень экспрессии молекул: CD4, CD20, CD25, CD38, CD95. Однако, количественные показатели: АКЛ, abs CD3+ и abs CD38+ выше на периферии 5-го кластера (табл. 5). На периферии 5-го кластера выше значения показателей интоксикации: креатинина ( $116,61 \pm 8,65$  vs  $157,16 \pm 13,47$  мкмоль/л;  $p = 0,048$ ), СМП, показатели шкалы тяжести состояния SOFA. Там же ниже уровень общего белка (табл. 5) и выше уровень цитолиза, о чем

свидетельствуют показатели АлАТ ( $41,54 \pm 5,18$  vs  $56,07 \pm 5,50$  Ед/л;  $p = 0,042$ ). Тонус симпатической нервной системы выше в центре 5-го кластера, о чем свидетельствуют значения ИК и МОК (табл. 5).

На периферии 6-го кластера ниже уровень экспрессии молекул: CD3, CD4, CD8, CD25, CD95; abs CD4+, abs CD8+ (табл. 6). Эти показатели соответствуют более низкому уровню общего белка (табл. 6), что в целом может характеризовать периферию 6-го кластера как область с меньшей интенсивностью пластических процессов. На периферии 6-го кластера выше показатели интоксикации: уровень билирубина ( $20,34 \pm 1,93$  vs  $17,18 \pm 1,84$  мкмоль/л;  $p = 0,045$ ), мочевины ( $5,68 \pm 0,55$  vs  $6,94 \pm 0,53$  ммоль/л;  $p = 0,020$ ), СМП (табл. 6).

Вероятно, у пациентов 5-го и 6-го кластеров тяжесть состояния определяется не столько характеристиками показателей, используемых традиционными шкалами тяжести состояния, сколько изменениями на уровне клеточных процессов и межклеточной кооперации. Снижение уровня достоверности корреляционных связей между ДК и показателями шкал тяжести состояния,

Таблица 5

Различия квантилей пятого кластера иммунной системы ( $M \pm m$ , мкл<sup>-1</sup>)

| Показатель                   | Квантиль-1 ( $n = 80$ ) | Квантиль-4 ( $n = 80$ ) | Достоверность различий     |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| ИК, %                        | $22,28 \pm 0,92$        | $16,44 \pm 2,25$        | $p = 0,011$                |
| МОК, мл/мин                  | $4707,78 \pm 68,90$     | $4559,88 \pm 128,89$    | $p = 0,005$                |
| АКЛ, мкл <sup>-1</sup>       | $1083,19 \pm 22,27$     | $1274,23 \pm 36,43$     | $p = 3,689 \times 10^{-5}$ |
| CD4+, %                      | $15,31 \pm 0,31$        | $14,18 \pm 0,66$        | $p = 0,031$                |
| CD20+, %                     | $20,21 \pm 0,33$        | $18,84 \pm 0,46$        | $p = 0,039$                |
| CD25+, %                     | $16,24 \pm 0,36$        | $14,65 \pm 0,31$        | $p = 0,003$                |
| CD38+, %                     | $18,72 \pm 0,24$        | $17,71 \pm 0,39$        | $p = 0,049$                |
| CD95+, %                     | $19,79 \pm 0,52$        | $17,56 \pm 0,42$        | $p = 8,750 \times 10^{-4}$ |
| abs CD3+, мкл <sup>-1</sup>  | $271,65 \pm 3,02$       | $293,24 \pm 8,49$       | $p = 0,022$                |
| abs CD38+, мкл <sup>-1</sup> | $202,32 \pm 4,94$       | $225,24 \pm 8,27$       | $p = 0,015$                |
| Общий белок, г/л             | $59,93 \pm 0,98$        | $55,52 \pm 0,94$        | $p = 0,001$                |
| СМП, у.е.                    | $490,50 \pm 55,42$      | $600,13 \pm 41,72$      | $p = 0,004$                |
| SOFA                         | $2,49 \pm 0,19$         | $3,19 \pm 0,22$         | $p = 0,031$                |

Таблица 6

Различия квантилей шестого кластера иммунной системы ( $M \pm m$ , мкл<sup>-1</sup>)

| Показатель                  | Квантиль-1 ( $n = 61$ ) | Квантиль-4 ( $n = 61$ ) | Достоверность различий     |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| CD3+, %                     | $23,49 \pm 0,63$        | $19,16 \pm 1,00$        | $p = 0,002$                |
| CD4+, %                     | $13,83 \pm 0,40$        | $11,34 \pm 0,67$        | $p = 0,002$                |
| CD8+, %                     | $14,17 \pm 0,47$        | $11,03 \pm 0,67$        | $p = 2,592 \times 10^{-4}$ |
| CD25+, %                    | $13,61 \pm 0,55$        | $12,17 \pm 0,59$        | $p = 0,034$                |
| CD95+, %                    | $18,53 \pm 0,44$        | $17,35 \pm 0,53$        | $p = 0,043$                |
| abs CD4+, мкл <sup>-1</sup> | $74,43 \pm 1,83$        | $58,59 \pm 5,28$        | $p = 0,003$                |
| abs CD8+, мкл <sup>-1</sup> | $75,87 \pm 1,90$        | $59,01 \pm 5,83$        | $p = 0,002$                |
| Общий белок, г/л            | $57,97 \pm 1,17$        | $54,36 \pm 1,16$        | $p = 0,009$                |
| СМП, у.е.                   | $536,81 \pm 29,70$      | $787,85 \pm 38,68$      | $p = 4,894 \times 10^{-6}$ |



а также небольшое количество различающихся показателей свидетельствуют о дезорганизации функционирования иммунной системы не только на периферии, но и в центрах 5-го и 6-го кластеров. Это предположение подтверждает тот факт, что в ряду от первого до шестого кластеров снижается количество иммунокомпетентных клеток (табл. 1).

Полученные результаты показывают различия показателей пациентов, принадлежащих к центрам и периферии кластеров функциональной организации иммунного статуса. Периферические области кластеров характеризуются большими значениями показателей интоксикации и тяжести состояния. Показатели свидетельствуют о большей напряженности иммунной системы и вегетативной регуляции на периферии кластеров.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрение иммунной системы с позиций фундаментальных знаний об организации сложных саморегулирующихся систем позволяет выделить кластеры функциональной организации иммунной системы. Кластерная принадлежность и дистанция от центра кластера являются новыми информативными характеристиками состояния пациента. Перспективными областями применения знаний об особенностях состояния пациентов в зависимости от удаленности от центра кластеров являются оценка тяжести состояния пациентов и оптимизация подбора лекарственной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов н/Д: Феникс, 1990. — 223 с.
2. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн и др. — М.: Медицина, 1991. — 624 с.
3. Костюченко А.А., Бельских А.Н., Тулушов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. — СПб.: Фолиант, 2000. — 448 с.
4. Леончик Е.Ю., Савастру О.В. Кластерный анализ. Терминология, методы, задачи. — Одесса: ОНУ им. И.И. Мечникова, 2007. — 208 с.

5. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса: новый диалог с природой. — М.: Прогресс, 1986. — 432 с.

6. Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Факторный анализ показателей иммунного статуса пациентов с ургентной хирургической патологией // Сиб. мед. журн. — 2010. — № 8. — С. 30—33.

7. Способ количественной оценки уровня экспрессии катехоламин- и серотонин-рецепторных комплексов на поверхности лейкоцитов: Пат. №2377565 Рос. Федерация: МПК G01N33/48 / П.В. Сарап, Ю.С. Винник, Н.С. Миноранская, Е.А. Чихачев, Е.В. Чижикова. — № 2007119750, заявл. 28.05.2007; опубл. 27.12.2009, Бюл. № 26; Приоритет 10.12.2008.

8. Bantel H., Schulze-Osthoff K. Cell death in sepsis: a matter of how, when, and where // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13. — P. 173.

9. Freeman W.J., Kozma R., Werbos P.J. Biocomplexity: adaptive behavior in complex stochastic dynamical systems // Biosystems. — 2001. — Vol. 2. — P. 109—123.

10. Kaiser H.F. The application of electronic computers to factor analysis // Educational and Psychological Measurement. — 1960. — Vol. 20. — P. 141—151.

11. Kaiser H.F. The Varimax criterion for analytic rotation in factor analysis // Psychometrika. — 1958. — Vol. 23. — P. 187—200.

12. Manian F.A. Modern medicine and chaos theory // JAMA. — 1997. — Vol. 17. — P. 1399—1400.

13. Oberholzer A., Souza S.M., Tschoeke S.K. et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis // Shock. — 2005. — Vol. 6. — P. 488—493.

14. Sarap P.V., Ostanin A.A., Vinnik Y.S. Structural and clinical features of immune system clusters in patients with urgent surgical pathology // WASJ. — 2012. — Vol. 16, N 2. — P. 207—212.

15. Zhang X., Fu M., Xiao J., Hu G. Self-organization of chaos synchronization and pattern formation in coupled chaotic oscillators // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys. — 2006. — Vol. 7. — P. 1520—1522.

### Сведения об авторах

**Сарап Павел Владимирович** — заведующий отделением переливания крови МБУЗ «ГКБ № 6 им. Н.С. Карповича» г. Красноярск, врач аллерголог-иммунолог, кандидат медицинских наук (660069, г. Красноярск, ул. Московская, д. 5а, кв. 6; тел. моб.: +7-960-758-40-98; email: mssgbox@mail.ru)

**Останин Александр Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии НИИ клинической иммунологии СО РАМН

**Винник Юрий Семенович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии КрасГМУ