

Клинические аспекты патогенетических влияний, определяющих состояние иммунной системы у пациентов с urgent хирургической патологией

Sarap P.V.¹, Vinnik Yu.S.², Ostanin A.A.³

Clinical aspects of pathogenetic influences defining the immune response in patients with urgent surgical pathology

Sarap P.V., Vinnik Yu.S., Ostanin A.A.

¹ МУЗ «Городская клиническая больница № 6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск

² Красноярский государственный медицинский университет, г. Красноярск

³ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

© Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А.

Методами факторного анализа вычислены значения главных компонент (ГК), определяющих состояние различных звеньев иммунной системы у пациентов с urgent хирургической патологией. Связи ГК с клиническими характеристиками пациентов характеризуют качественный состав факторов, влияющих на организацию показателей иммунной системы. Результаты исследования можно использовать для прогнозирования течения заболеваний и выбора эффективной тактики лечения.

Ключевые слова: urgent хирургия, иммунитет, главные компоненты, факторный анализ.

Using methods of factorial analysis the values of the main components (MC) defining a condition of various links of immune system in patients with urgent surgical pathology are calculated. MC interrelations with clinical characteristics describe qualitative structure of the factors influencing the organization of immune system indicators. Results of research can be used for forecasting of diseases current and a choice of effective tactics of treatment.

Key words: urgent surgery, immunity, main components, factorial analysis.

УДК 616-089-039.74-07-092:612.017.1

Введение

Нарушения функций иммунной системы у пациентов с urgent состояниями хирургического профиля во многом определяют течение послеоперационного периода, вероятность развития осложнений, а также успешность лечебных мероприятий и исход заболевания.

Иммунная система как одна из наиболее чувствительных к действию внешних и внутренних факторов функциональных систем вовлечена во все патологические процессы, происходящие в организме. Показатели иммунной системы могут быть использованы для мониторинга состояния пациента и прогноза развития заболевания [3].

Формирование взаимосвязей между элементами иммунной системы у пациентов с urgent хирургической

патологией находится под влиянием множества факторов, сила и направленность действия которых определяется совокупностью разнообразных воздействий: состоянием нервной и эндокринной регуляции, выраженностью воспалительного процесса, травматичности оперативного вмешательства, лечебных мероприятий и пр. Очевидно, что выявление действия каждого фактора и его измерение на практике представляется сложной задачей.

Однако современные методы статистической обработки данных способны выделить и численно оценить совокупное действие этих факторов. С помощью факторного анализа можно вычислить значения главных компонент (ГК) — факторов, определяющих организацию массива изучаемых данных. При исследовании показателей иммунограммы можно численно оценить ГК, представляющие собой совокупность патогенетических

влияний, определяющих организацию иммунной системы.

Методика вычисления ГК заключается в расчете значений последовательного ряда переменных, совокупная функция которых определяет колебания значений массива изучаемых данных. Первая ГК является наиболее значимой для организации массива данных: колебания ее значений определяют наибольшую долю дисперсии изучаемых показателей; каждая последующая ГК определяет организацию данных в меньшей степени.

Очевидно, что для понимания свойств факторов, определяющих организацию иммунной системы, необходимы не только количественные, но и качественные характеристики. Факторы организации иммунной системы представляют собой патогенетические процессы, оказывающие наиболее сильное влияние на элементы иммунной системы. Патогенетические процессы проявляются на уровне организма как синдромы или клинические состояния. Поэтому одним из вариантов качественных оценок факторов могут служить связи ГК с клинико-нозологическими характеристиками пациентов. Результаты исследования факторов, определяющих особенности организации иммунной системы, представляют интерес для определения ключевых показателей при проведении лечебных воздействий и мониторинга их эффективности.

Цель исследования — оценить клинические аспекты патогенетических влияний, определяющих организацию иммунной системы у пациентов с urgentной хирургической патологией.

Материал и методы

Обследовано 442 пациента с патологией органов брюшной полости, требовавшей экстренного оперативного лечения. Среди них 162 (36,6%) пациента с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), проникающими ранениями с повреждениями органов брюшной полости (73; 16,5%), панкреонекрозами (45; 10,2%), острой спаечной кишечной непроходимостью (70; 15,8%), деструктивными формами аппендицита (31; 7,0%), у 104 (23,5%) пациентов, включая вышеназванных, наблюдались другие острые воспалительные процессы. Перитонит и абдоминальный сепсис имел место у 292 (66,1%) человек, тяжелый сепсис — у 181 (41,0%) пациента. В то же время клинико-лабораторные проявления син-

дрома системной воспалительной реакции (ССВР) отмечены на момент исследования только у 54 (12,2%) пациентов. Госпитальная пневмония развилась у 11 (2,5%) пациентов, полиорганная недостаточность (ПОН) — у 59 (13,3%) пациентов. Из 442 обследованных 381 (86,2%) пациент выздоровел, в 61 (13,8%) случае заболевание закончилось летальным исходом.

Пациенты обследованы в динамике заболевания: в течение первых 2-х сут с момента операции и на 5—7-е, 10—12-е сут послеоперационного периода. В исследование включены 953 результата обследований.

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.

Учитывали показатели периферической крови: количество лейкоцитов (Л), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ); относительное и абсолютное (абс.) количество лимфоцитов, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38 и CD95 антигенов, а также количество CD16-позитивных нейтрофилов (CD16n). Оценивали также индексы отношения числа клеток: $CD4^+/CD8^+$ и $CD25^+/CD95^+$. Фагоцитарный индекс (ФИ) и число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) определяли с помощью латекс-теста. Определяли концентрацию основных классов иммуноглобулинов (immunoglobulin (Ig)) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

Интегральная оценка тяжести состояния пациентов проводилась в динамике с помощью шкал APACHE II, SAPS II, SOFA и MODS. Выраженность воспалительных изменений в брюшной полости оценивали с использованием мангеймского индекса перитонита (МИП).

Факторный анализ позволяет описывать и объяснять наблюдаемые данные с помощью небольшого числа скрытых (латентных) факторов. Процедура выделения главных компонент (ГК) заключается в поиске в многомерном пространстве осей факторов, описываю-

щих значения дисперсии изучаемых переменных. Каждый последующий фактор описывает значения остаточной дисперсии; его значимость для описания организации массива данных снижается по сравнению с предыдущим фактором. Рассматривали факторы с учетом критерия значимости, предложенного Н.Ф. Кайзера [2], с собственными значениями, превышающими 1,0. Для повышения интерпретируемости факторов использовали метод вращения VARIMAX, отличающийся характеристиками координатных осей и позволяющий получать более контрастные факторные нагрузки.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Для факторного анализа были использованы 15 показателей гемоиммунограммы: абсолютные количества лейкоцитов, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD16⁺_{инт}, CD20⁺, CD25⁺, CD38⁺, CD95⁺, ЧФН, концентрации основных классов иммуноглобулинов, ЦИК. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s . Дисперсионный анализ выполняли с расчетом F -критерия Фишера и силы влияния изучаемого признака η^2 на структуру данных. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Многомерный анализ корреляционных взаимосвязей 15 показателей гемоиммунограммы 442 пациентов с ургентной хирургической патологией позволил извлечь и ранжировать латентные факторы (ГК 1—15) по степени их воздействия на процессы, протекающие в иммунной системе (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика главных компонент пациентов с ургентной хирургической патологией

Компонента	Начальный анализ		Вращение VARIMAX	
	Собственное число λ	Суммарная доля в общей дисперсии, %	Собственное число λ	Суммарная доля в общей дисперсии, %
ГК-1	6,73	44,85	6,66	44,39
ГК-2	2,61	62,28	2,60	61,71
ГК-3	1,26	70,66	1,25	70,05
ГК-4	1,03	77,52	1,12	77,52
ГК-5	0,82	82,96		
ГК-6	0,74	87,88		
ГК-7	0,59	91,80		
ГК-8	0,32	93,91		

ГК-9	0,27	95,71
ГК-10	0,21	97,10
ГК-11	0,17	98,21
ГК-12	0,10	98,86
ГК-13	0,07	99,32
ГК-14	0,07	99,76
ГК-15	0,04	100,00

После проведения начального анализа выделены ГК с собственными числами выше 1,0. Факторный анализ с использованием вращения VARIMAX выполнен с учетом результатов начального анализа и использованием для описания дисперсии массива данных ГК 1—4 (табл. 1). Собственное число первых четырех ГК превышало 1,0, а их суммарный вклад в общую дисперсию составил 77,5%, что указывает на то, что эти факторы детерминируют основную часть иммунных процессов у обследованных пациентов.

Именно поэтому наиболее информативные ГК 1—4 были использованы для последующего определения типовых вариантов функциональной организации иммунной системы пациентов с ургентной хирургической патологией и анализа их взаимосвязи с клиническими особенностями течения и исхода заболевания, наличия или отсутствия осложнений, характера патологии и другими характеристиками пациентов.

Каждая из первых четырех главных компонент имеет индивидуальные аспекты влияния на организацию иммунной системы и связь с клиническими характеристиками.

Факторный анализ позволяет вычислить значения главных компонент для каждого рассмотренного случая. Значения компонент можно рассчитать, используя показатели иммунного статуса, вошедшие в исследование, при условии определения каждого из них. В рассмотренном случае значения компонент являются показателями, связанными с показателями иммунного статуса. Поэтому они могут быть использованы в клинической практике для оценки состояния пациентов наряду с данными лабораторных исследований.

Как видно из табл. 1, состояние иммунной системы обследованных пациентов существенно зависит от влияния четырех ГК. Значения этих компонент больше 1,0. Так, первый фактор определяет 44,85% всех возможных состояний иммунной системы обследованных пациентов, второй — 17,32%, третий — 8,34%, четвертый — 7,47%. В сумме эти четыре ГК определяют вариации состояния иммунной системы обследованных пациентов на 77,52%. Остальные фак-

торы, влияющие на характеристики иммунной системы, в той или иной степени связаны с первыми четырьмя. В соответствии с канонами статистики колебания их значений не являются существенными с точки зрения изменения состояния иммунной системы.

Согласно полученным данным, первая ГК наиболее тесно коррелирует с показателями клеточного звена иммунной системы. Факторные нагрузки наиболее высоки для показателей: абс. CD3⁺ ($r_S = 0,93$; $p < 0,001$), абс. CD4⁺ ($r_S = 0,92$; $p < 0,001$), абс. CD8⁺ ($r_S = 0,92$; $p < 0,001$), абс. CD16⁺ ($r_S = 0,91$; $p < 0,001$). Клеточное звено иммунной системы чувствительно к патогенетическим влияниям послеоперационного периода: стрессорным воздействиям и развитию осложнений, развитию гнойной хирургической инфекции и полиорганной недостаточности [6]. Вторая главная компонента отражает неспецифические иммунные реакции. Наиболее высокие факторные нагрузки зарегистрированы для показателей: абс. CD16⁺ ($r_S = 0,88$; $p < 0,001$), ЧФН ($r_S = 0,91$; $p < 0,001$), Л ($r_S = 0,94$; $p < 0,001$). Третья ГК связана с гуморальным звеном иммунной системы: концентрациями IgG ($r_S = 0,72$; $p < 0,001$) и ЦИК ($r_S = 0,80$; $p < 0,001$). Четвертая ГК отражает механизмы, связанные с продукцией IgM ($r_S = 0,82$; $p < 0,001$).

Характеристики иммунитета во многом определяют течение заболеваний и их исход, а исследованные факторы, влияющие на организацию иммунной системы, связаны с показателями тяжести состояния пациентов. Значения ГК 1—4 коррелируют с тяжестью состояния пациентов, оцененного с помощью шкал Apache II, SOFA, SAPS II, MODS (табл. 2). Состояние воспалительного процесса в брюшной полости, оцененного по шкале МИП, также тесно связано со значениями ГК 1—4 (табл. 2). Тесная связь главных компонент с показателями тяжести состояния пациен-

тов обуславливает и взаимосвязь с числом осложнений ГК-1 ($r_S = -0,15$; $p < 0,001$), ГК-2 ($r_S = 0,24$; $p < 0,001$), ГК-3 ($r_S = 0,33$; $p < 0,001$), ГК-4 ($r_S = -0,19$; $p < 0,001$).

Наибольший интерес представляет попытка исследовать качественный состав патогенетических влияний, определяющих состояние иммунитета. Наиболее употребительными вариантами обобщения особенностей патогенетических влияний, своего рода паттернами, можно назвать синдромы и клинико-нозологические состояния. Поэтому взаимосвязь между значениями главных компонент и наличием или отсутствием клинических признаков у обследованных пациентов позволяет оценивать патогенетические характеристики факторов организации иммунной системы.

Таблица 2

Корреляционные связи (r_S) значений ГК и показателей тяжести состояния пациентов

Шкала	ГК-1	ГК-2	ГК-3	ГК-4
Apache II	-0,39; $p < 0,001$	0,35; $p < 0,001$	0,13; $p < 0,001$	-0,15; $p < 0,001$
SOFA	-0,31; $p < 0,001$	0,31; $p < 0,001$	0,20; $p < 0,001$	-0,21; $p < 0,001$
SAPS II	-0,40; $p < 0,001$	0,34; $p < 0,001$	0,11; $p < 0,001$	-0,11; $p < 0,001$
MODS	-0,34; $p < 0,001$	0,34; $p < 0,001$	0,19; $p < 0,001$	-0,20; $p < 0,001$
МИП	-0,11; $p < 0,001$	0,15; $p < 0,001$	0,25; $p < 0,001$	-0,09; $p < 0,001$

Согласно полученным данным, ГК-1 ассоциирована с наличием у пациентов абсцессов брюшной полости, стрессовых язв и перфораций полых органов, септической пневмонии (табл. 3). Очевидно, что подобные клинические состояния ассоциированы с нарушениями функций клеточного звена иммунной системы [6].

Таблица 3

Взаимосвязь ГК и клинических состояний у пациентов с ургентной хирургической патологией

Нозология	ГК-1	ГК-2	ГК-3	ГК-4
Перфорации полых органов	—	7,21**; $\eta^2 = 0,010$	—	4,49*; $\eta^2 = 0,006$
Патология ДПК	—	7,07**; $\eta^2 = 0,010$	6,69*; $\eta^2 = 0,009$	—
Патология тонкой кишки	—	14,66***; $\eta^2 = 0,022$	—	4,66*; $\eta^2 = 0,006$
Патология толстой кишки	—	4,46*; $\eta^2 = 0,006$	—	—
Травмы селезенки и спленэктомия	—	21,94***; $\eta^2 = 0,034$	—	—
Абсцессы брюшной полости	5,48*; $\eta^2 = 0,007$	19,28***; $\eta^2 = 0,030$	—	—
Стрессовые язвы желудка и ДПК	9,84**; $\eta^2 = 0,015$	6,06*; $\eta^2 = 0,008$	—	—
Несформированный кишечный свищ	—	5,14*; $\eta^2 = 0,007$	7,21**; $\eta^2 = 0,010$	—
Перитонит	—	—	40,91***; $\eta^2 = 0,063$	6,14*; $\eta^2 = 0,009$
Гнойный перитонит	—	7,50**; $\eta^2 = 0,011$	10,44**; $\eta^2 = 0,016$	7,67**; $\eta^2 = 0,011$
Разлитой перитонит	—	15,22***; $\eta^2 = 0,023$	23,07***; $\eta^2 = 0,036$	6,79**; $\eta^2 = 0,010$
Септическая пневмония	4,01*; $\eta^2 = 0,005$	4,04*; $\eta^2 = 0,005$	—	—

ПОН	49,60***; $\eta^2 = 0,076$	52,00***; $\eta^2 = 0,079$	63,81***; $\eta^2 = 0,096$	85,74***; $\eta^2 = 0,125$
ССВР	20,43***; $\eta^2 = 0,032$	228,07***; $\eta^2 = 0,277$	8,90**; $\eta^2 = 0,013$	—
Сепсис	14,74***; $\eta^2 = 0,023$	176,55***; $\eta^2 = 0,228$	12,61***; $\eta^2 = 0,019$	—
Тяжелый сепсис	19,60***; $\eta^2 = 0,030$	136,23***; $\eta^2 = 0,186$	11,19**; $\eta^2 = 0,017$	4,05*; $\eta^2 = 0,005$

Примечание. Приведены результаты достоверных взаимосвязей клинических состояний и значений ГК. Уровень достоверности: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. ДПК — двенадцатиперстная кишка.

Значения ГК-2 связаны с тупыми травмами органов брюшной полости ($F = 14,42$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,022$), стрессовыми язвами желудка и ДПК, перфорациями полых органов, патологическими состояниями, связанными с кишечником, абсцессами брюшной полости, травмами селезенки со спленэктомией, несформированными кишечными свищами, развитием сепсиса, септической пневмонии, ПОН (табл. 3). Патогенез этих состояний характеризуется остротой развития, интенсивностью действия повреждающих факторов, действием стресса [1]. Результаты анализа свидетельствуют, что наиболее точно динамику состояния пациентов с этими клинико-нозологическими характеристиками отражают показатели неспецифического иммунитета.

ГК-3 ассоциирована с такими нозологическими состояниями, как tuboовариальные опухоли ($F = 9,96$; $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,015$), панкреонекрозы ($F = 6,42$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,009$), патология ДПК, несформированные кишечные свищи, забрюшинные флегмоны ($F = 4,50$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,006$), а также с развитием перитонита гнойной и разлитой форм (табл. 3). Эти состояния отличаются тяжестью, длительным течением, вовлечением факторов гуморального звена иммунной системы [4]. Видимо, именно гуморальное звено иммунной системы играет ключевую роль в организации иммунной защиты при описанных состояниях.

ГК-4 связана с аппендицитом ($F = 6,14$; $p < 0,05$; $\eta^2 = 0,009$), перфорациями полых органов, патологией тонкой кишки (включая ДПК), развитием перитонита и его клинических вариантов (см. табл. 3). Быстрое развитие заболеваний и массивная антигенная стимуляция требуют активации механизмов иммунных реакций, сопряженных с синтезом IgM [5].

Главные компоненты, за исключением ГК-4, тесно связаны с ССВР и сепсисом; также все главные компоненты ассоциированы с развитием ПОН и тяжелого сепсиса. Среди них следует выделить ГК-2, наиболее тесно связанную с развитием у пациента ССВР и сепсиса (табл. 3). Очевидно, что влияние ССВР и сепсиса на состояние иммунной системы

наиболее информативно отражают показатели: Л, абс. CD16⁺_n, ЧФН.

С факторами, влияющими на состояние иммунной системы, численно оцененным по значениям главных компонент, связаны различные клинико-нозологические состояния. Нужно констатировать, что основной массив действующих факторов патогенеза остается вне поля исследования: вклад оцененных параметров в формирование главных компонент (сила влияния признака η^2) колеблется в пределах 0,005—0,228. Тем не менее проведенные исследования позволяют сделать выводы о тесной взаимосвязи между особенностями организации иммунной системы и клинико-нозологическими состояниями пациентов с ургентной хирургической патологией.

Каждая из рассмотренных ГК в разной степени определяет состояние различных звеньев иммунной системы. ГК, определяющие организацию иммунной системы, тесно связаны с тяжестью состояния пациентов. В свою очередь, ГК отражают влияние на иммунную систему комплекса патологических состояний, ассоциированных с клинико-нозологическими характеристиками пациентов.

Использование ГК информативно для разработки моделей и описания процессов, характеристики которых в силу различных причин не были исследованы у пациента. Значения ГК можно использовать в качестве прямых характеристик тяжести состояния пациентов, а также для упрощения интерпретации показателей иммунного статуса у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости.

Совокупность клинико-нозологических характеристик и особенности их взаимосвязей со значениями ГК можно использовать для прогнозирования направленности и степени выраженности иммунологических нарушений у пациентов с ургентной хирургической патологией.

Таким образом, организацию и функции иммунной системы целесообразно рассматривать с позиций фундаментальных знаний об организации сложных саморегулирующихся систем. Исследования по изуче-

нию факторов организации функционирования иммунной системы открывают перспективы в разработке новых интегральных методов оценки тяжести состояния пациентов, прогноза течения и исхода заболеваний, а также выбора наиболее эффективной тактики комплексного лечения.

Литература

1. *Fung Y.L., Fraser J.F., Wood P. et al.* The systemic inflammatory response syndrome induces functional changes and relative hyporesponsiveness in neutrophils / *J. Crit. Care.* 2008. № 23 (4). P. 542—549.
2. *Kaiser H.F.* The application of electronic computers to factor analysis // *Educational and Psychological Measurement.* 1960. № 20. P. 141—151.
3. *Oberholzer A., Souza S.M., Tschoeke S.K., Oberholzer C. et al.* Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis // *Shock.* 2005. № 6. P. 488—493.
4. *Rankin J.S., Glower D.D., Teichmann T.L. et al.* Immunotherapy for refractory pulmonary infection after adult cardiac surgery: immune dysregulation syndrome / *J. Heart Valve Dis.* 2005. № 14 (6). P. 783—791.
5. *Reith H.B., Rauchschtalbe S.K., Mittelkötter U. et al.* IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections / *Eur. J. Med. Res.* 2004. № 9 (10). P. 479—84.
6. *Viswanathan K., Dhabhar F.S.* Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation / *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. № 102 (16). P. 5808—5813.

Поступила в редакцию 10.06.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

П.В. Саран — канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, зав. отделением переливания крови МУЗ «ГКБ № 6 им. Н.С. Карповича» (г. Красноярск).

Ю.С. Винник — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии КрасГМУ (г. Красноярск).

А.А. Останин — д-р мед. наук, профессор, главный науч. сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии НИИ клинической иммунологии СО РАМН (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Саран Павел Владимирович, тел. 8-960-758-40-98; e-mail: mssgbox@mail.ru