

Вестн. Ом. ун-та. 2011. № 4. С. 105–113.

УДК 303.722.22: 616-07.17

А.В. Глотов, В.В. Гольяпин, А.В. Москвитин

ФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА БАЗЕ ЦЕНТРОИДНОГО МЕТОДА

Описываются медицинские аспекты дисплазии соединительной ткани (ДСТ), рассмотрены необходимые теоретические сведения из области факторного анализа. Проведено построение факторной модели дисфункции иммунной системы у лиц с дисплазией соединительной ткани на основе центроидного метода. Приведена адекватная интерпретация факторной структуры.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани (ДСТ), иммунная система, факторный анализ.

Введение

Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) вызывает в последнее время большой интерес среди врачей различного профиля в связи с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией. Частота выявления синдрома дисплазии соединительной ткани достаточно велика – от 26 до 80 % в зависимости от группы исследования. Так, по литературным данным от 74 до 85 % лиц молодого возраста имеют различные признаки дисплазии соединительной ткани [1].

Потребность в углубленном исследовании дисплазии соединительной ткани велика в связи с высоким уровнем инвалидности, низким уровнем качества жизни, случаями ранней и внезапной смерти лиц с ДСТ.

Системность поражений при ДСТ во многом обусловлена всеобъемлющим распространением в организме самой соединительной ткани, к которой принято относить кости, кожу, сухожилия, связки и хрящи. Соединительная ткань входит в состав всех органов и тканей в виде мембран и перегородок и включают в себя также кровеносные сосуды, синовиальные пространства и жидкости. Исходя из принципа единства структуры и функции органов и тканей, представляется актуальным изучение при ДСТ состояния различных звеньев иммунной системы: гуморального, клеточного и системы фагоцитоза.

В целом, литературные данные о нарушениях в иммунной системе при различных клинических вариантах дисплазии соединительной ткани носят неоднозначный, нередко противоречивый характер, что требует дальнейшего их изучения. До сих пор остаются практически неизученными механизмы формирования иммунных нарушений при дисплазии соединительной ткани. Наличие иммунных нарушений, сопутствующее бронхолегочному и висцеральному синдромам дисплазии соединительной ткани, повышает риск возникновения ассоциированной патологии соответствующих органов и систем. Поэтому проведение факторного исследования дисфункции иммунной системы у лиц с дисплазией соединительной ткани с целью выявления интегративных характеристик (факторов) является актуальным. Зару-

бежные исследователи часто используют данный математический аппарат в своих публикациях, тогда как в российских публикациях его участие минимально.

Целью настоящей работы является построение факторной модели дисфункции иммунной системы у лиц с ДСТ на базе центроидного метода. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1) формирование базы данных лабораторных показателей крови здоровых индивидуумов и индивидуумов с различными проявлениями ДСТ;
- 2) построение таблицы «объект-свойство» на основе имеющейся базы данных;
- 3) нахождение основных матриц факторного исследования;
- 4) реализация факторной модели на базе центроидного метода;
- 5) интерпретация факторной структуры.

1. Медицинские аспекты дисплазии соединительной ткани

В организме человека выделяют 4 типа тканей, которые формируют органы: эпителиальную, соединительную, нервную и мышечную. Соединительная ткань составляет более 50 % массы тела человека. Она участвует в формировании стромы (опорной структуры) органов, прослойки между другими тканями, дермы кожи, скелета.

По определению Ю.И. Афанасьева и др., *соединительные ткани* – это комплекс мезенхимальных производных, состоящий из дифферонов и большого количества межклеточного вещества, участвующих в поддержании гомеостаза внутренней среды и отличающихся от других тканей меньшей потребностью в аэробных окислительных процессах [2].

Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) разработана унифицированная классификация ДСТ [3]. Согласно этой классификации, под **наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ)** понимают гетерогенную группу моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) – ННСТ мультифакториальной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или

висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением.

Малые аномалии развития (МАР) – врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. Часть МАР исчезает с возрастом, другая при определенных условиях способна стать причиной развития патологии.

Пороки развития – грубое отклонение анатомического строения органа от нормального, как правило, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции.

В основе развития ННСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез или распад компонентов экстрацеллюлярного (внеклеточного) матрикса соединительной ткани. Известна большая группа моногенных ННСТ, сопряженных с мутацией генов белков внеклеточного матрикса (коллагены различных типов, фибриллин, тенасцин), генов рецепторов ростовых факторов.

Мутации этих генов приводят к развитию множества ННСТ, число которых сегодня > 250. Примерами таких синдромов являются синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и многие др. В их основе лежат известные моногенные дефекты экстрацеллюлярного матрикса, наследуемые преимущественно по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типам.

ННСТ имеют множество внешних и висцеральных признаков и ассоциированных изменений органов и систем (костные, кожные, мышечные, суставные, глазные, кардиоваскулярные, бронхолегочные, абдоминальные и др.).

В широком спектре различных клинических синдромов ДСТ особое место занимают синдромы иммунологических нарушений: синдром иммунодефицита, аутоиммунный синдром, аллергический синдром. Функциональное состояние иммунной системы при дисплазии соединительной ткани характеризуется как активацией иммунных механизмов, обеспечивающих поддержание гомеостаза, так и их недостаточностью, ведущей к нарушению способности адекватно освобождать организм от чужеродных частиц и, следовательно, к развитию рецидивирующих

инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Иммунологические нарушения у части пациентов с дисплазией соединительной ткани включают повышение в крови уровня иммуноглобулина Е.

Наилучшим из многомерных статистических методов исследований, позволяющих выявить интегративные показатели, является факторный анализ. Факторная модель позволяет выявить латентные и интегративные характеристики конкретной патологии.

Целесообразно для данного факторного исследования использовать следующие иммунологические лабораторные показатели:

- **характеризующие функции В-клеток – распознавание антигенов, выработка антител:** абсолютное [$\times 10^9/\Delta$] и относительное [%] количество CD5+ и CD22+-лимфоцитов периферической крови; уровень иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M в сыворотке крови [г/л];

- **характеризующие функцию Т-клеток – регуляцию иммунного ответа:** численность лимфоцитов [$\times 10^9/\Delta$]; абсолютное [$\times 10^9/\Delta$] и относительное [%] количество CD4+ и CD8+-лимфоцитов периферической крови;

- **характеризующие функцию фагоцитов – поглощение чужеродных частиц:** НСТ-тест (НСТ – нитросиний тетразолий) оценки «периваривающей» способности фагоцитов без дополнительной стимуляции (спонтанный) и при стимуляции фагоцитов *in vitro* пирогеналом (стимулированный) [%].

2. Построение факторной модели дисфункции иммунной системы у пациентов с ДСТ

Это факторное исследование основано на данных, полученных в результате перспективного наблюдения в 1989–2001 гг. больных с различной выраженностью ДСТ, находившихся под диспансерным наблюдением в городском кабинете патологии соединительной ткани, который функционирует в составе городского кардиоревматологического диспансера г. Омска, и в городском центре клинической иммунологии Омской городской клинической больницы № 1. Лица с ДСТ также выявлялись среди находившихся на лечении в медсанчасти № 10, на диспансерном учете в кабинете медицинской генетики областной клинической больницы.

Для построения математической модели дисфункции иммунной системы у пациентов с ДСТ были сформированы две группы по 25 человек каждая: группа пациентов с синдромом Марфана и группа пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки. Возраст обследуемых от 14 до 45 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц того же возраста и пола без признаков костно-мышечной дисплазии, не имеющих отягощенного наследственного анамнеза. Среди обследованных преимущественно были лица молодого возраста.

До проведения факторного анализа исходные данные проверялись на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро-Уилка [4]. Гипотеза о нормальности распределения подтвердилась.

Начальным этапом данного факторного исследования явилось преобразование исходной таблицы «объект-свойство» в матрицу исходных данных $\mathbf{Y} = (y_{ij})$, где индекс $i = 1, 2, \dots, m$ относится к переменным, а индекс $j = 1, 2, \dots, n$ – к индивидуумам. Далее из абсолютных значений параметров была сформирована матрица стандартизованных данных $\mathbf{Z}$, элементы которой вычислялись по формуле (1):

$$z_{ij} = \frac{y_{ij} - \bar{y}_i}{s_i}, \quad (1)$$

где y_{ij} – элементы исходной матрицы,

$\bar{y}_i = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n y_{ij}$ – среднее значение параметра,

$s_i = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{y}_i)^2}$ – стандартное отклонение параметра.

Следующий этап факторного исследования заключался в вычислении матрицы коэффициентов корреляции $\mathbf{R} = (r_{ij})$, элементы которой рассчитываются по формуле (2):

$$\begin{aligned} r_{ik} &= \frac{\sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{y}_i)(y_{kj} - \bar{y}_k)}{\sqrt{\sum_{j=1}^n (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 \sum_{j=1}^n (y_{kj} - \bar{y}_k)^2}} = \\ &= \frac{\sum_{j=1}^n (z_{ij} z_{kj})}{\sqrt{\sum_{j=1}^n z_{ij}^2 \cdot \sum_{j=1}^n z_{kj}^2}} = \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n z_{ij} z_{kj}. \end{aligned} \quad (2)$$

Теперь имеет смысл изложить математический аппарат дальнейших этапов

факторного исследования на базе центроидного метода. Целью любого метода факторного анализа является представление величины z_{ij} , т. е. элемента матрицы Z , в виде линейной комбинации нескольких гипотетических переменных, или факторов (рис. 1).

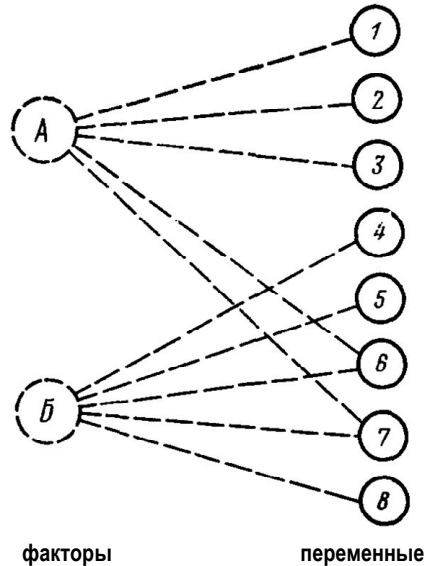


Рис. 1. Взаимосвязь переменных с факторами.

Гипотезы о связи факторов с переменными, выдвинутые с помощью факторного анализа на основе экспериментальных данных, обозначены пунктиром. Факторы – влияющие величины, не поддающиеся непосредственному измерению, находящиеся «за кулисами» изучаемого явления. Переменные – наблюдаемые величины, подвергающиеся непосредственному измерению, находящиеся «на поверхности» изучаемого явления

Предположим, что значение z_{ij} может быть выражено в виде линейной комбинации r факторов:

$$z_{ij} = a_{i1}p_{1j} + a_{i2}p_{2j} + \dots + a_{ir}p_{rj}. \quad (3)$$

Равенство (3) выражает основную модель факторного анализа. Здесь a_{il} являются постоянными коэффициентами факторного отображения, которые следует определить, а $p_{1j}, \dots, p_{rj}$ – значениями факторов у j -го индивидуума.

В матричной форме (3) для всех z_{ij} имеет следующий вид:

$$Z = AP. \quad (4)$$

В формуле (4) матрицы A и P полагаются неизвестными, известна лишь матрица стандартизированных исходных данных Z . Уравнение без введения дополнительных ограничений имеет бесконечное множество решений. Эти ограничения также составляют основную посылку всех методов факторного анализа. Отдельные наблюдаемые значения являются линейными комбинациями гипотетиче-

ских, ненаблюдаемых, или скрытых, переменных, называемых факторами, которые не могут быть обнаружены в процессе наблюдения. При этом фундаментальная теорема Терстоуна в факторном анализе утверждает, что корреляционная матрица может быть воспроизведена с помощью факторного отображения и корреляцией между факторами [5; 6]. В большинстве случаев исследователь имеет дело не с корреляционной матрицей R , а с редуцированной матрицей R_h , по диагонали которой стоят общности [6].

Существует ряд методов определения матриц A и P . Однако, по сравнению с другими методами, центроидный метод отличается простотой вычислительной процедуры. В отличие от других факторных структур факторная структура, полученная центроидным методом, интерпретируется однозначно.

Синонимом названия «центроидный метод» является «метод центра тяжести». Это название объясняет принцип метода. Факторное отображение можно рассматривать как размещение m точек-переменных в r -мерном пространстве, причем отдельные точки или векторы представляют переменные. Положение первой координатной оси должно быть определено так, чтобы она проходила через центр тяжести скопления точек. На рис. 2, А схематично изображены несколько точек-переменных в двумерной системе координат.

Кроме того, указана нулевая точка, в которой начинаются все векторы. Это соответствует типичной ситуации перед началом выделения факторов. Переменные представлены m точками в r -мерном пространстве, положение нулевой точки известно. Разумеется, точное значение необходимой размерности пространства неизвестно. Точки можно изобразить в очень многих ортогональных системах координат, из которых на рис. 2, А представлены две – F_1F_2 и $F'_1F'_2$. Чтобы получить однозначное положение системы координат, уславливаются, что первая ось должна проходить через центр тяжести S скопления точек-переменных. Вторая ось F_2 , как показано на рис. 2, Б, перпендикулярна к первой. Представим себе, что определено положение отдельных точек-переменных, центра тяжести S и нулевой точки (рис. 2, А). Систему координат F_1F_2 можно повернуть так, что она, например, займет положение $F'_1F'_2$. Но результатом вращения должно быть такое ее положение, чтобы ось F_1 проходила через центр

тяжести S , как показано на рис. 2,Б. Это положение осей соответствует позиции факторов в центроидном решении.

В центроидном методе требуется, чтобы первая ось проходила через центр тяжести. Назначение этого требования – попытаться однозначно определить положение системы координат.

Проекции точек на оси координат на рис. 2,Б определяют факторные нагрузки a_{il} , которые рассчитываются по корреляционной матрице.

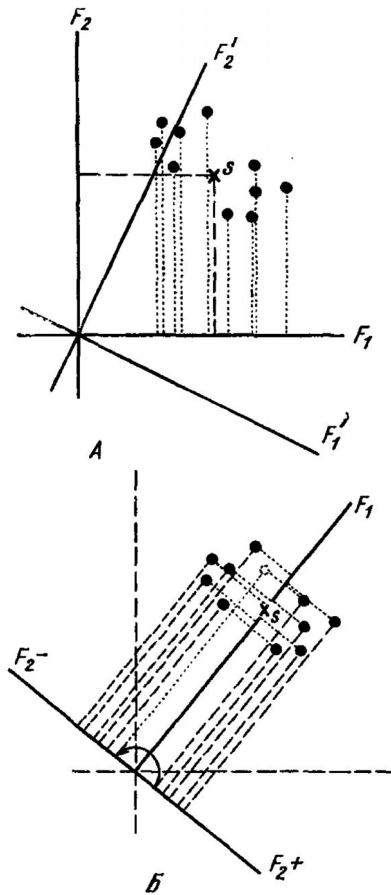


Рис. 2. Определение положения первой координатной оси с помощью центроидного метода. Диаграмма А: величина проекции центра тяжести S на F_1 является средним значением проекций всех точек на эту ось; конфигурация векторов не зависит от положения системы координат. Диаграмма Б: первая центроидная ось проводится через центр тяжести; тогда сумма остаточных проекций на ось F_2 равна нулю. Показано отражение одной точки переменной с положительной стороны на отрицательную

Координаты центра тяжести можно вычислить по координатам отдельных точек. Если в общем случае рассматривать r -мерную систему координат, то координатами центра тяжести являются выражения:

$$\frac{1}{m} \sum_i a_{i1}, \frac{1}{m} \sum_i a_{i2}, \dots, \frac{1}{m} \sum_i a_{ir}, \quad (5)$$

т. е. средние значения координат отдельных точек дают координаты центра тяжести. Это можно увидеть, рассматривая рис. 2,А, на котором координаты центра тяжести отмечены пунктиром. Если теперь система координат выбрана так, что первая ось проходит через центр тяжести, то сумма проекций точек на все остальные ортогональные к ней оси равны нулю (это следует из определения центра тяжести), и тогда координаты центра тяжести S становятся равными:

$$\frac{1}{m} \sum_i a_{i1}, 0, 0, \dots, 0, \quad (6)$$

т. е. $\sum_i a_{i2} = \sum_i a_{i3} = \dots = \sum_i a_{ir} = 0$, в чём можно убедиться по рис. 2,Б для случая двумерной задачи. Сумма проекций на ось F_2 равна нулю, так как положительные и отрицательные значения проекций взаимно компенсируются. Условие (6) используется в расчетах по центроидному методу. Исходя из равенства $\mathbf{R}_h = \mathbf{A}\mathbf{A}'$, можем написать для каждого элемента k -го столбца матрицы $\mathbf{R}$ соответствующие выражения:

$$\begin{aligned} r_{1k} &= a_{11}a_{k1} + a_{12}a_{k2} + \dots + a_{1r}a_{kr} \\ r_{2k} &= a_{21}a_{k1} + a_{22}a_{k2} + \dots + a_{2r}a_{kr} \\ &\vdots \\ r_{mk} &= a_{m1}a_{k1} + a_{m2}a_{k2} + \dots + a_{mr}a_{kr} \end{aligned} \quad (7)$$

$$\sum_i r_{ik} = a_{k1} \sum_i a_{i1} + a_{k2} \sum_i a_{i2} + \dots + a_{kr} \sum_i a_{ir}. \quad (8)$$

(8) представляет собой сумму равенств (7). Оно имеет место для каждого k -го столбца корреляционной матрицы. Если теперь просуммировать все суммы столбцов, т. е. просуммировать обе части равенства (8) по всем k , то получим общую сумму T элементов корреляционной матрицы:

$$\begin{aligned} T &= \sum_i \sum_k r_{ik} = \sum_k a_{k1} \sum_i a_{i1} + \\ &+ \sum_k a_{k2} \sum_i a_{i2} + \dots + \sum_k a_{kr} \sum_i a_{ir}. \end{aligned} \quad (9)$$

В связи с тем, что $\sum_i a_{i1} = \sum_k a_{k1}$ (перемена индекса не изменяет смысла суммирования), получаем

$$\begin{aligned} T &= \sum_{ik} r_{ik} = \left(\sum_i a_{i1} \right)^2 + \\ &+ \left(\sum_i a_{i2} \right)^2 + \dots + \left(\sum_i a_{ir} \right)^2, \end{aligned} \quad (10)$$

т. е. сумма всех элементов корреляционной матрицы равна сумме квадратов сумм столбцов матрицы факторного отображения. Это равенство имеет место

только для ортогонального факторного отображения.

Подставив в (10) условия (6), получим

$$T = \left(\sum_i a_{i1} \right)^2 + 0 + 0 + \dots \text{ или } \sqrt{T} = \sum_i a_{i1}. \quad (11)$$

С учетом условия (6) равенство (8) примет вид:

$$\sum_i r_{ik} = a_{k1} \cdot \sum_i a_{i1}. \quad (12)$$

Из (11) и (12) получим

$$\sum_i r_{ik} = a_{k1} \cdot \sqrt{T}. \quad (13)$$

Введя обозначение $t = \frac{1}{\sqrt{T}}$, выразим:

$$a_{k1} = t \cdot \sum_i r_{ik} \quad (k = 1, \dots, m) \quad (14)$$

или, опять изменив индекс, получим

$$a_{i1} = t \cdot \sum_i r_{ki} \quad (i = 1, \dots, m).$$

Оба сомножителя правой стороны этого равенства легко определяются из **R**. Таким образом по (14) вычисляются нагрузки первого центроидного фактора. Равенство (11) служит для контроля правильности вычислений.

После вычисления нагрузок первого фактора по (14) определяют остаточные корреляции: $\mathbf{R}_h - \mathbf{a}_1 \cdot \mathbf{a}'_1 = \mathbf{R}_1$, где $\mathbf{a}_1$ является вектор-столбцом факторных нагрузок. Матрица $\mathbf{a}_1 \cdot \mathbf{a}'_1 = \mathbf{R}^+$ содержит так называемые воспроизведенные корреляции. $\mathbf{R}_1$ дает остаточные корреляции, которые остаются после выделения первого фактора ($\mathbf{R}_1$ – остаточная матрица). Если принимают решение выделить второй фактор, то повторяется та же самая вычислительная процедура по матрице остатков $\mathbf{R}_1$. При этом возникает затруднение, которое можно преодолеть с помощью некоторой уловки.

Согласно определению, после выделения фактора сумма проекции всех точек на другие ортогональные оси равна нулю. Второй центр тяжести, который не совпадает с началом координат, нельзя поэтому определить и, стало быть, нельзя приступить к выделению другого фактора. Например, по рис. 2,Б видно, что сумма проекций на ось F_2 равна нулю и совпадает с началом координат. Изменив знаки некоторых переменных таким образом, чтобы новый центр тяжести был удален от начала координат, создают предпосылку проведения вычислительной процедуры по выделению второго фактора. Изменение знака переменных нужно произвести так, чтобы все точки-пере-

менные на рис. 2,Б находились по одну сторону от оси F_2 . Например, если изменить все отрицательные знаки на положительные, то получим новый центр тяжести, который не совпадает с началом координат и используется дальше для вычисления нагрузок второго центроидного фактора. На последующем этапе расчета изменение знака аннулируется. Предположим, второй фактор выделен. Затем опять определяется остаточная матрица $\mathbf{R}_2 = \mathbf{R}_1 - \mathbf{a}_2 \cdot \mathbf{a}'_2$ и принимается решение, выделять ли следующий фактор и т. д., пока последняя остаточная матрица не будет достаточно точно соответствовать нулевой матрице.

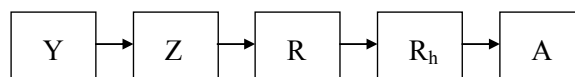


Рис. 3. Схема факторного анализа.

Процедура вычислений начинается с матрицы исходных данных **Y**.

Горизонтальные стрелки указывают последовательность отдельных этапов факторного анализа

Алгоритм формирования факторной модели дисфункции иммунной системы у пациентов с ДСТ на базе центроидного метода:

1. Из исходного массива данных формируется матрица **Y**, которая является таблицей «объект-свойство» размерности $n \times m$, где n – количество индивидуумов, m – количество параметров;

2. Из матрицы **Y** путем элементарного преобразования по формуле (1) получается матрица стандартизованных данных **Z** размерности $n \times m$;

3. Вычисляется корреляционная матрица **R** размерности $n \times n$ по формуле (2) (табл. 1–3);

4. Вычисляется редуцированная матрица **R_h** размерности $n \times n$;

5. Вычисляется матрица факторного отображения **A** размерности $m \times r$ при помощи центроидного метода, изложенного выше (табл. 4–6).

На основании матриц факторов **A** были выделены 6 факторов дисфункции иммунной системы у индивидуумов с дисплазией соединительной ткани (все значения приводятся по модулю; значения $< 0,5$ несут незначительный вклад и поэтому опущены). Анализ матриц шестых корреляционных остатков во всех группах выявил нецелесообразность выделения седьмого и последующих факторов.

Таблица 1

Матрица корреляции между лабораторными показателями для здоровых индивидуумов

		Лимфоциты		Ig G	Ig A	Ig M	CD5		CD8		CD4		CD22		HCT-тест	
		%	абс.				%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	спонт.	стим.
Лимфоциты	%	1,00	0,69	-0,02	-0,08	-0,39	-0,06	-0,08	0,16	0,00	-0,09	-0,10	0,11	-0,04	0,27	0,26
	абс.	0,69	1,00	0,04	0,15	-0,29	-0,15	-0,27	0,06	-0,21	0,16	-0,20	-0,18	-0,28	-0,17	-0,06
Ig G		-0,02	0,04	1,00	0,11	0,42	0,17	0,11	0,33	0,20	0,36	0,26	0,16	0,09	0,11	0,10
Ig A		-0,08	0,15	0,11	1,00	0,17	0,06	0,16	0,05	0,17	0,46	0,36	0,15	0,19	-0,21	-0,18
Ig M		-0,39	-0,29	0,42	0,17	1,00	0,23	-0,13	-0,04	-0,20	0,41	-0,03	-0,06	-0,23	-0,05	0,01
CD5	%	-0,06	-0,15	0,17	0,06	0,23	1,00	0,36	0,47	0,38	0,24	0,25	0,30	0,21	0,13	-0,14
	абс.	-0,08	-0,27	0,11	0,16	-0,13	0,36	1,00	0,12	0,85	-0,27	0,91	0,19	0,90	0,18	-0,04
CD8	%	0,16	0,06	0,33	0,05	-0,04	0,47	0,12	1,00	0,57	0,36	0,17	0,54	0,22	-0,15	-0,19
	абс.	0,00	-0,21	0,20	0,17	-0,20	0,38	0,85	0,57	1,00	-0,08	0,82	0,41	0,86	0,06	-0,06
CD4	%	-0,09	0,16	0,36	0,46	0,41	0,24	-0,27	0,36	-0,08	1,00	0,07	0,01	-0,29	-0,05	-0,08
	абс.	-0,10	-0,20	0,26	0,36	-0,03	0,25	0,91	0,17	0,82	0,07	1,00	0,19	0,85	0,17	-0,02
CD22	%	0,11	-0,18	0,16	0,15	-0,06	0,30	0,19	0,54	0,41	0,01	0,19	1,00	0,53	0,03	0,05
	абс.	-0,04	-0,28	0,09	0,19	-0,23	0,21	0,90	0,22	0,86	-0,29	0,85	0,53	1,00	0,13	0,02
HCT-тест	спонт.	0,27	-0,17	0,11	-0,21	-0,05	0,13	0,18	-0,15	0,06	-0,05	0,17	0,03	0,13	1,00	0,84
	стим.	0,26	-0,06	0,10	-0,18	0,01	-0,14	-0,04	-0,19	-0,06	-0,08	-0,02	0,05	0,02	0,84	1,00

Таблица 2

Матрица корреляции между лабораторными показателями для индивидуумов с воронкообразной деформацией грудной клетки

		Лимфоциты		Ig G	Ig A	Ig M	CD5		CD8		CD4		CD22		HCT-тест	
		%	абс.				%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	спонт.	стим.
Лимфоциты	%	1,00	0,65	0,16	0,08	0,06	0,19	0,24	0,10	0,51	0,23	0,52	0,05	0,52	0,42	0,36
	абс.	0,65	1,00	0,07	-0,02	0,07	0,42	0,58	0,19	0,81	0,16	0,76	0,13	0,79	0,22	0,07
Ig G		0,16	0,07	1,00	0,11	0,00	0,12	-0,05	-0,13	0,02	0,04	0,05	-0,26	-0,14	0,16	0,14
Ig A		0,08	-0,02	0,11	1,00	0,07	0,01	-0,07	0,16	0,12	-0,21	-0,17	-0,14	-0,11	-0,27	-0,28
Ig M		0,06	0,07	0,00	0,07	1,00	0,26	0,12	0,03	0,05	0,39	0,26	-0,04	0,04	0,12	0,08
CD5	%	0,19	0,42	0,12	0,01	0,26	1,00	0,64	0,46	0,57	0,59	0,66	0,19	0,35	0,02	-0,12
	абс.	0,24	0,58	-0,05	-0,07	0,12	0,64	1,00	0,45	0,64	0,44	0,59	0,19	0,47	0,13	0,03
CD8	%	0,10	0,19	-0,13	0,16	0,03	0,46	0,45	1,00	0,71	0,00	0,12	-0,21	-0,05	0,15	0,03
	абс.	0,51	0,81	0,02	0,12	0,05	0,57	0,64	0,71	1,00	0,07	0,57	-0,09	0,49	0,25	0,06
CD4	%	0,23	0,16	0,04	-0,21	0,39	0,59	0,44	0,00	0,07	1,00	0,72	0,38	0,36	0,11	0,12
	абс.	0,52	0,76	0,05	-0,17	0,26	0,66	0,59	0,12	0,57	0,72	1,00	0,36	0,79	0,20	0,07
CD22	%	0,05	0,13	-0,26	-0,14	-0,04	0,19	0,19	-0,21	-0,09	0,38	0,36	1,00	0,68	-0,10	-0,06
	абс.	0,52	0,79	-0,14	-0,11	0,04	0,35	0,47	-0,05	0,49	0,36	0,79	0,68	1,00	0,09	0,01
HCT-тест	спонт.	0,42	0,22	0,16	-0,27	0,12	0,02	0,13	0,15	0,25	0,11	0,20	-0,10	0,09	1,00	0,88
	стим.	0,36	0,07	0,14	-0,28	0,08	-0,12	0,03	0,03	0,06	0,12	0,07	-0,06	0,01	0,88	1,00

Таблица 3

Матрица корреляции между лабораторными показателями для индивидуумов с синдромом Марфана

		Лимфоциты		Ig G	Ig A	Ig M	CD5		CD8		CD4		CD22		HCT-тест	
		%	абс.				%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	спонт.	стим.
Лимфоциты	%	1,00	0,63	-0,21	-0,18	0,00	-0,23	0,53	-0,09	0,26	-0,10	0,46	0,26	0,67	-0,28	-0,22
	абс.	0,63	1,00	-0,22	-0,27	0,12	-0,10	0,76	-0,02	0,57	0,12	0,80	0,15	0,70	-0,14	-0,09
Ig G		-0,21	-0,22	1,00	0,53	-0,19	0,02	-0,28	-0,17	-0,34	-0,18	-0,24	0,19	-0,05	0,09	0,08
Ig A		-0,18	-0,27	0,53	1,00	-0,23	-0,08	-0,28	-0,14	-0,28	-0,40	-0,38	0,22	-0,01	0,24	0,31
Ig M		0,00	0,12	-0,19	-0,23	1,00	0,20	0,21	0,16	0,26	0,13	0,18	0,01	0,19	0,00	0,01
CD5	%	-0,23	-0,10	0,02	-0,08	0,20	1,00	0,35	0,64	0,44	0,33	0,20	0,16	0,05	-0,12	0,09
	абс.	0,53	0,76	-0,28	-0,28	0,21	0,35	1,00	0,44	0,77	0,19	0,86	0,38	0,79	-0,15	-0,02
CD8	%	-0,09	-0,02	-0,17	-0,14	0,16	0,64	0,44	1,00	0,75	0,26	0,25	0,30	0,22	-0,24	-0,18
	абс.	0,26	0,57	-0,34	-0,28	0,26	0,44	0,77	0,75	1,00	0,37	0,66	0,27	0,56	-0,25	-0,18
CD4	%	-0,10	0,12	-0,18	-0,40	0,13	0,33	0,19	0,26	0,37	1,00	0,41	-0,27	-0,13	-0,12	-0,05
	абс.	0,46	0,80	-0,24	-0,38	0,18	0,20	0,86	0,25	0,66	0,41	1,00	0,17	0,66	-0,05	0,02
CD22	%	0,26	0,15	0,19	0,22	0,01	0,16	0,38	0,30	0,27	-0,27	0,17	1,00	0,72	0,17	0,32
	абс.	0,67	0,70	-0,05	-0,01	0,19	0,05	0,79	0,22	0,56	-0,13	0,66	0,72	1,00	0,00	0,12
HCT-тест	спонт.	-0,28	-0,14	0,09	0,24	0,00	-0,12	-0,15	-0,24	-0,25	-0,12	-0,05	0,17	0,00	1,00	0,87
	стим.	-0,22	-0,09	0,08	0,31	0,01	0,09	-0,02	-0,18	-0,18	-0,05	0,02	0,32	0,12	0,87	1,00

Таблица 4

Факторное отображение А' для здоровых индивидуумов

	Лимфоциты		Ig G	Ig A	Ig M	CD5		CD8		CD4		CD22		HCT-мест	
	%	абс.				%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	спонт.	стим.
F ₁	0,235	0,024	0,486	0,339	0,088	0,529	0,619	0,566	0,741	0,329	0,726	0,529	0,649	0,345	0,219
F ₂	-0,717	-0,554	-0,128	0,315	0,201	0,226	0,461	-0,047	0,330	-0,018	0,433	0,117	0,429	-0,470	-0,578
F ₃	0,245	0,092	-0,367	-0,016	-0,554	-0,365	0,529	-0,476	0,276	-0,571	0,426	-0,218	0,493	0,268	0,237
F ₄	-0,271	-0,664	0,089	-0,570	0,064	0,133	0,230	0,030	0,209	-0,491	0,012	0,176	0,238	0,431	0,385
F ₅	0,345	0,243	-0,245	-0,211	-0,510	0,237	0,092	0,508	0,307	-0,377	-0,127	0,389	0,201	-0,401	-0,449
F ₆	0,141	-0,072	-0,252	0,090	0,077	0,228	-0,113	-0,310	-0,304	-0,158	-0,249	0,416	0,014	0,232	0,261

Таблица 5

Факторное отображение А' для индивидуумов с воронкообразной деформацией грудной клетки

	Лимфоциты		Ig G	Ig A	Ig M	CD5		CD8		CD4		CD22		HCT-мест	
	%	абс.				%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	спонт.	стим.
F ₁	0,650	0,787	0,106	-0,048	0,250	0,697	0,698	0,395	0,770	0,584	0,869	0,276	0,707	0,436	0,297
F ₂	0,145	-0,137	0,309	0,232	0,063	-0,045	-0,151	0,464	0,237	-0,327	-0,354	-0,722	-0,582	0,462	0,409
F ₃	-0,045	0,270	-0,269	0,303	-0,253	0,051	0,230	0,532	0,515	-0,543	-0,158	0,033	0,167	-0,378	-0,456
F ₄	0,433	0,239	0,123	-0,014	-0,240	-0,507	-0,293	-0,436	-0,070	-0,410	-0,110	0,238	0,336	0,327	0,384
F ₅	0,216	0,349	0,257	0,307	0,115	0,021	-0,153	-0,262	0,117	-0,053	0,215	-0,420	0,063	-0,347	-0,425
F ₆	0,068	0,284	-0,215	-0,357	-0,141	-0,226	0,100	0,093	0,219	-0,149	0,104	-0,377	0,038	0,301	0,258

Таблица 6

Факторное отображение для индивидуумов с синдромом Марфана

	Лимфоциты		Ig G	Ig A	Ig M	CD5		CD8		CD4		CD22		HCT-мест	
	%	абс.				%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	спонт.	стим.
F ₁	0,351	0,609	-0,055	-0,053	0,222	0,419	0,850	0,479	0,746	0,195	0,762	0,612	0,850	0,136	0,307
F ₂	0,324	0,381	-0,514	-0,647	0,206	0,107	0,385	0,295	0,496	0,397	0,398	-0,404	0,007	-0,703	-0,727
F ₃	0,648	0,456	0,209	0,162	-0,236	-0,520	0,154	-0,443	-0,176	-0,452	0,111	0,225	0,458	-0,293	-0,303
F ₄	0,150	0,353	-0,307	-0,287	0,069	-0,356	0,054	-0,597	-0,207	0,176	0,335	-0,322	0,022	0,493	0,422
F ₅	0,193	-0,074	-0,406	-0,140	0,197	-0,260	-0,014	0,117	0,072	-0,331	-0,176	0,341	0,276	0,143	0,062
F ₆	0,139	-0,169	-0,119	-0,182	-0,302	0,133	0,100	0,106	-0,117	0,077	0,051	0,198	-0,019	-0,005	0,108

Заключения и выводы

Все поставленные задачи были выполнены. Построена факторная модель дисфункции иммунной системы у лиц с дисплазией соединительной ткани. Выделены 6 факторов дисфункции иммунной системы у пациентов с различными синдромами ДСТ.

Фактор № 1 – фактор клеточного иммунитета. У здоровых лиц реализация этого фактора характеризуется тесной структурно-функциональной взаимосвязью клеточного и гуморального иммунитета, обеспечивающейся балансом регуляторных субпопуляций Т-хелперов CD4 и Т-супрессоров CD8 и поступлением в циркулирующую периферическую кровь молодых форм лимфоцитов (CD5-клеток).

В группе пациентов с синдромом Марфана, как наиболее выраженной форме ННСТ, состояние клеточного иммунитета характеризуется формирующимся дефицитом клеточного звена иммунитета, поддержание которого в значительной степени обеспечивается повышением костномозгового кроветворения и поступле-

нием в циркулирующую периферическую кровь молодых CD4-лимфоцитов.

У пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки клеточное звено иммунитета в целом характеризуется сохранением внутренних взаимосвязей в клеточном звене иммунитета, характерном для здоровых лиц.

Фактор № 2 – фактор взаимосвязи естественного и адаптивного иммунитета. Реализуется презентацией гранулоцитами антигена, которая приводит к «включению» адаптивного иммунного ответа. У лиц с синдромом Марфана имеет место нарушение гуморального звена иммунитета в виде гипопродукции Ig A и Ig G.

У лиц с воронкообразной деформацией грудной клетки данный фактор реализуется нарушением способности В-лимфоцитов CD22 превращаться в плазматические клетки, являющиеся продуцентами иммуноглобулинов.

Фактор № 3 – фактор гуморального иммунитета. Продукция иммуноглобулинов обеспечивается дифференцировкой и созреванием CD4-лимфоцитов, являющихся Т-хелперами, в значительной сте-

пени определяется восполнением на периферии молодых форм В-лимфоцитов, несущих CD5-кластеры.

У лиц с синдромом Марфана данный фактор определяется содержанием лимфоцитов в целом на периферии и лимфоцитов, несущих CD5-маркеры на своей поверхности.

У пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки состояние гуморального иммунитета характеризуется дисбалансом CD4- и CD8-регуляторных клеток.

Фактор № 4 – фактор гуморального иммунитета. Продукция Ig A определяется количеством лимфоцитов в периферической крови. Гуморальное звено иммунитета у больных с синдромом Марфана характеризуется дисбалансом регуляторных клеток за счет увеличения количества Т-супрессоров.

У больных с воронкообразной деформацией грудной клетки функцию гуморального звена иммунитета определяет количество молодых форм В-лимфоцитов, несущих CD5-кластеры.

Фактор №5 – фактор гуморального иммунитета. Продукция Ig M определяется количеством Т-супрессоров CD8.

Фактор № 6 – количество зрелых В-лимфоцитов.

Эти факторы в группах пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки и с синдромом Марфана характеризуются параметрами иммунной системы, имеющими незначительное влияние друг на друга. Такой факт указывает на формирование иммунодефицита, что характеризуется морфофункциональными нарушениями иммунной системы.

Выделенные факторы позволяют указать группу параметров, на которую нужно воздействовать, чтобы получить максимальный эффект от лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / В.М. Яковлев [и др.]. // Лечащий врач. 2008. 2. С. 22–28.
- [2] Гистология, цитология и эмбриология / Ю.А. Афанасьев [и др.]. М. : Медицина, 2002. 744 с.
- [3] Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации ВНОК // Приложение 5 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2009. 8(6).
- [4] Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика: для инженеров и научных работников. М. : Физматлит, 2006. 816 с.
- [5] Иберла К. Факторный анализ. М. : Статистика, 1980. 398 с.
- [6] Харман Г. Факторный анализ. М. : Статистика, 1972. 489 с.