

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИММУННОГО СТАТУСА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Б. Н. Бейн — ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **М. В. Мухачева** — ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, докторант кафедры неврологии, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **В. Ф. Кочмашев** — ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, кафедра информатики, доцент.

STATISTICAL ANALYSIS OF IMMUNE STATUS AT HEALTHY PEOPLE AND PATIENTS WITH BRAIN TUMOR

B. N. Bein — Kirov State Medical Academy, Head of Department of Neurology and Neurosurgery, Professor; **M. V. Mukhachyova** — Kirov State Medical Academy, Department of Neurology and Neurosurgery, Associate Professor, Candidate of Medical Science; **V. F. Kochmashev** — Kirov State Medical Academy, Department of Information Technology, Associate Professor.

Дата поступления — 21.05.2012 г.

Дата принятия в печать — 28.05.2012 г.

Бейн Б. Н., Мухачева М. В., Кочмашев В. Ф. Статистический анализ иммунного статуса у здоровых лиц и больных опухолью головного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 410–413.

Цель: исследовать различия иммунного гомеостаза в норме и патологии в фазе клинической манифестации опухоли головного мозга. **Материал и методы.** Изучены иммунограммы 50 здоровых лиц в сравнении с группой из 117 нейроонкологических больных для отражения состояния здоровья и патологии в системе иммунитета. **Результаты.** Посредством математического анализа вычислены различия параметров иммунитета в группах испытуемых, которые интерпретированы у больных как перестройка иммунного гомеостаза с функциональной иммунной недостаточностью. **Заключение.** Установленные иммунологические нарушения у нейроонкологических пациентов свидетельствуют о преморбидном снижении некоторых показателей иммунитета.

Ключевые слова: опухоль головного мозга, иммунограмма у здоровых и больных.

Bein B. N., Mukhachyova M. V., Kochmashev V. F. Statistical analysis of immune status at healthy people and patients with brain tumor // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 2. P. 410–413.

Immunograms of 50 healthy people and 117 neurooncologic patients were analysed as comparison of their status of health and pathology in their immunity. Differences in immune parameters in test groups interpreted as reorganization of immune homeostasis with functional immunodeficiency were determined by mathematic methods.

Key words: brain tumor, immunogram of healthy people and patients.

Введение. Иммунная система, так же как эндокринная и вегетативная системы, регулируется головным мозгом, модифицируя по обратной связи его деятельность. Опухоли головного мозга являются сборной группой заболеваний (внемозговые и внутримозговые). Вместе с тем они оказывают во многом сходные патогенетические влияния на вещество мозга и его функцию посредством механической компрессии, токсического воздействия, дисгемических нарушений, повреждения гематоэнцефалического барьера. При этом возникают как локальные, так и дисрегуляторные расстройства, вызывающие общеорганизменные симптомы «опухолевой болезни» [1–2], в частности, в системе иммунного надзора.

Цель: Исследовать различия иммунного гомеостаза двух состояний организма — нормы (физиологический уровень) и патологии — в фазе клинической манифестации новообразования головного мозга.

Методы. Диагностика мозговой опухоли осуществлялась на основании возникновения у пациентов клинических локальных и общемозговых нарушений, нарастающего течения заболевания и чётких признаков объёмного процесса при нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга с накоплением контраста в очаге поражения). Все больные были оперированы, с гистологическим уточнением новообразования.

Для уточнения уровня иммунной защиты сравнивались иммунограммы у 117 больных внутричерепными опухолями в периоде клинической манифестации внутричерепной опухоли (т.е. на высоте заболевания) и 50 здоровых доноров сходного возраста. Анализ включал исследование показателей

клеточного и гуморального иммунитета, неспецифического звена, цитокинового статуса, всего 26 маркеров. Методика исследования иммунных составляющих описана ранее [3].

Применены математические методы: сравнение параметров иммунограммы ($M \pm \sigma$) в группах по Шеффе, с вычислением достоверности различий параметрическим методом (по t-критерию Стьюдента) и непараметрическим по Манну — Уитни (U-тест). Изучены корреляционные связи показателями иммунитета в каждой группе испытуемых [4]. Это позволило охарактеризовать состояние группы здоровья и опухолевой болезни по показателю иммунной защиты и тем самым дополнить клиническую характеристику опухолевых больных.

Результаты и обсуждение. Изменения средних величин иммунитета представлены в табл. 1, в которой сравнены параметры иммунитета у здоровых испытуемых и больных внутричерепными опухолями — глиомами и менигиомами, рассматриваемыми как типовое патологическое явление [2]. При рассмотрении уровней каждого из 26 индексов иммунной защиты найдены достоверные различия, относящиеся ко всем звеньям иммунитета — клеточному, гуморальному, неспецифической резистентности и регуляторному звену.

Так, среди показателей клеточного иммунитета отмечено повышение, в сравнении с нормой, уровня абсолютного числа лимфоцитов, образующих массив иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем достоверно снижено содержание клонов CD4⁺ и CD8⁺, что может свидетельствовать о понижении у больных клеточного иммунного ответа на растущее новообразование.

Отмечена тенденция у нейроонкологических пациентов к понижению уровня В-лимфоцитов и осо-

Ответственный автор — Бейн Борис Николаевич.
Адрес: 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42.
Тел.: (8+8332) 67-92-37.
E-mail: beyn@rambler.ru

Таблица 1

Сравнение средних показателей иммунитета у 50 здоровых лиц (контроль) и в сборной группе 117 больных опухолью головного мозга

Показатель иммунограммы	Здоровые лица	Больные ОГМ	Значение t-критер.	p по t-тесту Стьюдента	p по тесту Манна-Уитни
Клеточное звено иммунитета					
Lim	32,77551	31,03162	1,17085	0,243357931106	0,209355
Lim абс.	1,83286	2,09735	-2,16698	0,031679184057	0,140249
T лимф абс.	1,35229	1,36017	-0,09478	0,924608992275	0,482141
CD3+ %	68,38776	65,86325	1,88830	0,060751318349	0,231205
CD4+ %	48,69388	40,17094	6,78960	0,000000000196	0,000000
T-хелп абс.	0,83478	0,82501	0,16781	0,866942447320	0,211971
CD8+ %	27,85714	24,44444	3,21023	0,001595885990	0,002336
Tсупр. абс.	0,51673	0,50603	0,29674	0,767038446415	0,203033
Tх /Tс	1,65429	1,83077	-1,70465	0,090154134989	0,404305
Гуморальное звено иммунитета					
B-лимф. абс.	0,22592	0,21779	0,27917	0,780462354620	0,001483
CD20+ %	27,06122	10,47863	14,82135	0,000000000000	0,000000
IgA г/л	2,11020	2,04017	0,44595	0,656223165529	0,379767
IgM г/л	1,15673	1,75410	-2,76464	0,006351416840	0,000067
IgG г/л	11,13265	10,36453	1,33626	0,183314260118	0,067857
Активационные маркёры					
CD25+ %	24,61224	1,22222	40,42844	0,000000000000	0,000000
CD95+ %	28,48980	39,16239	-5,59132	0,000000092308	0,000000
Неспецифическая резистентность					
ЦИК ед.	29,34694	57,76923	-5,95617	0,000000015263	0,000000
НТС-тест %	6,21224	5,49821	1,81775	0,070927068274	0,000600
ФАН %	79,04082	61,67521	7,08011	0,000000000040	0,000000
CD16+ %	35,48980	11,13675	20,96284	0,000000000000	0,000000
Цитокиновый статус					
ИФН-α пкг/мл	17,63265	7,42444	4,57297	0,000009432988	0,000000
ИФН-γ пкг/мл	7,69388	10,93188	-0,95759	0,339680033414	0,005266
ФНО-α пкг/мл	4,93878	62,94709	-2,39727	0,017642023151	0,000006
ИЛ-2 пкг/мл	11,79490	23,79000	-1,35158	0,178370588941	0,001233
ИЛ-4 пкг/мл	10,79592	27,06769	-2,24209	0,026296459019	0,010268
ИЛ-6 пкг/мл	7,77551	23,14282	-2,13878	0,033933493618	0,004406

бенно дифференцировка в CD20⁺. В то же время концентрация в сыворотке крови иммуноглобулинов была относительно компенсирована — близка к контрольным цифрам, а содержание IgM даже повышено. Полученные данные подтверждают мнение ряда авторов о преимущественном угнетении при церебральных опухолях клеточного звена иммунитета, в сравнении с гуморальной защитой.

Регулятор роста и дифференциации В-лимфоцитов — CD25⁺ — оказался у пациентов значительно снижен, что может ослаблять функциональное состояние В-клеток и их гуморальные реакции на опухолевые клетки. Одновременно достоверно возрастал уровень индикатора апоптоза — CD95⁺, свидетельствуя о реактивном усилении «увядания» лимфоидных клеток в ответ на прогрессирующее повреждение мозга опухолью у больных.

Состояние неспецифической защиты обнаруживает снижение ряда показателей, таких, как фагоцитарная активность нейтрофилов и в меньшей степени кислородзависимая микробицидность фагоцитов в тесте с нитратетразоловым синим. Более чем в 3 раза падало содержание натуральных киллеров, как наиболее типичное следствие опухолевой инвазии организма больных. Снижение уровня CD16⁺ наиболее значимо среди критериев неспецифической резистентности, как по степени угнетения, функциональной специфичности, так и высокой встречаемости среди опухолевых больных. Системное супрессивное влияние опухоли на иммунитет, по-видимому, обусловлено нарушением нейроиммунных взаимоотношений, а также, возможно, и общетоксическим влиянием новообразования (деструктивное влияние на перифокальную мозговую зону, развитие отёка

мозга, нарушения церебральной гемодинамики, вызывание вторичного аутоиммунного ответа). Об этом косвенно свидетельствует увеличение почти в 2 раза числа циркулирующих иммунных комплексов в крови нейроонкологических больных.

Облигатно происходили изменения в регуляторном звене иммуногенеза, которые характеризовались понижением уровня противовоспалительного фактора — ИФН- α и, напротив, возрастанием содержания провоспалительных показателей (ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-6). Подобный сдвиг цитокинов свидетельствовал о том, что клиническая манифестация мозговой опухоли сопровождалась скрытым воспалительным процессом, усиливающим повреждение чужеродных клеток. Значительное повышение ФНО- α , оказывающего противовоспалительное воздействие, очевидно, вызвано развитием патологического процесса и закономерной реакцией на новообразование. Однако адекватного усиления иммунных механизмов в сыворотке крови при этом не происходило, как это следует из содержания у больных клеточных, гуморальных и неспецифических факторов. Кроме того, отмеченное возрастание концентрации ИЛ-4 может подавлять синтез ИЛ-2 и ИЛ-12 как необходимых факторов клеточной защиты, активирующих киллерные механизмы разрушения опухоли.

Для наглядности различий профиля иммунного статуса в искомым группах испытуемых построена лепестковая диаграмма (рис. 1), в которой в виде «розетки» по радиусам отложены значения сходных показателей иммунограммы больных и здоровых лиц. Значения параметров иммунограммы у здоровых лиц приняты за 100%. Отклонения у больных образовали иную форму «профиля иммунитета», рельефно отличающуюся от соответствующей фигуры в контрольной группе.

Перестройка иммунной системы у больных церебральной опухолью, по данным математического анализа, проявлялась изменениями не только средних значений показателей иммунитета, но и их корреляционных взаимоотношений в матрице иммунограмм в каждой из групп. Это следует из табл. 2. Установлены линейные взаимосвязи между некоторыми признаками, свидетельствующие о том, что изменение одного элемента в паре приводит к соответствующей перестройке значения другого показателя иммунитета. При этом у пациентов мозговой опухолью и здоровыми лицами выявляются различия связей в матрицах иммунограмм, как по знаку, так и по

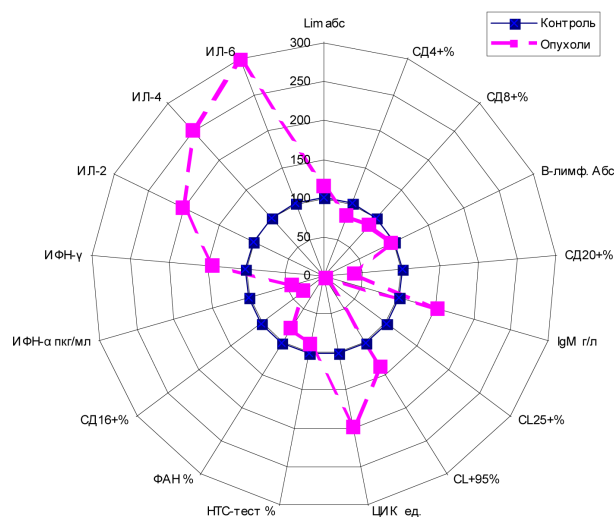


Рис. 1. Лепестковая диаграмма профиля иммунитета у больных мозговой опухолью (относительно здоровых лиц, принятых за 100%)

количественной величине коэффициентов кросскорреляции (табл. 2).

Как видно, в норме преобладали отрицательные взаимосвязи между показателями иммунитета, тогда как в условиях патологии эти связи перерастают в положительные. Данная закономерность отчетливо просматривается на рис. 2: по оси абсцисс отложены значения коэффициентов корреляции между парами признаков, а по оси ординат — количество таких коэффициентов для разных групп. Видно, что у нейроонкологических больных коэффициенты распределены больше в положительном диапазоне, тогда как у здоровых лиц они смещены в отрицательную сторону.

У больных увеличена и степень сцепления показателей иммунитета, на что указывает большее значение и большее число коэффициентов кросскорреляции. Это видно из табл. 2, в которой сравниваются достоверные взаимосвязи в группах здоровых лиц и опухолевых пациентов.

Закключение. Установленные иммунологические нарушения у нейроонкологических пациентов позволяют говорить о возможном преморбидном снижении некоторых показателей иммунитета, в частности неспецифической резистентности. Кроме того, отмечено формирование к моменту клинической манифестации

Таблица 2

Значимые корреляционные связи между парами показателей иммунитета в группе здоровых лиц и больных мозговой опухолью.

Показатели иммунитета	Коэффициенты корреляции		Значимость - P
	Норма	Опухоль	
Lim-Вл. Абс.	-0,29742	0,42718157	4,52526E-05
Lim-Тс. Абс.	-0,24772	0,53079986	6,74527E-06
Lim-CD8	-0,58379	0,1106908	3,13011E-05
Lim-ЦИК	0,621871	-0,103536	9,08373E-06
Lim абс-Вл. Абс.	-0,0877	0,53852891	0,000220633
Lim абс-Тс. Абс.	0,301501	0,78467889	6,596E-05
Вл. Абс-Тх/Тс	-0,74975	-0,1917836	3,21357E-05
CD16-Ig G	0,699404	0,12049869	6,77579E-05
Крит. зн.=0 .000385			

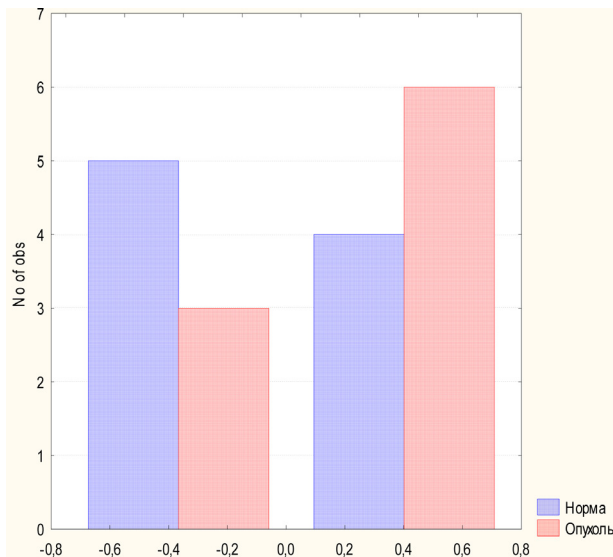


Рис. 2. Гистограмма распределения частоты и мощности коэффициентов парной корреляции: от $-0,8$ до $+0,8$. В группе здоровых испытуемых столбцы синего, а в группе больных — красного цвета.

мозговой опухоли симптомов вторичной иммунологической недостаточности противоопухолевой защиты. Это косвенно провоцирует ускоренное нарастание объёма новообразования, с соответствующим повышением внутричерепного давления, повреждением гематоэнцефалического барьера, активизацией аутоиммунного процесса в отношении собственного мозга и иммунокомпетентных клеток крови, что ещё более нарушает иммунный гомеостаз и приводит к стадии декомпенсации организма больных.

Найденное увеличение тесноты связей свидетельствует о формировании в условиях патологического гомеостаза более жёсткой схемы взаимоотно-

шений между отдельными переменными матрицы, о сужении степени свободы функционирования системы. «Ограничительное поведение» системы иммунной защиты означает сокращение адаптивных возможностей больного организма и приводит к большей его дезадаптации.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры неврологии, нейрохирургии КГМА и не имеет коммерческой или иной заинтересованности физических или юридических лиц.

Библиографический список

1. Бейн Б.Н., Мухачева М.В., Ежова А.А., Татаренко С.А. Нарушение адаптации больных церебральной опухолью // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2011. № 11. С. 54–64.
2. Бейн Б.Н., Шардаков В.И., Селюкова М.В. Характеристика иммунного статуса при глиомах и менигиомах полушарий головного мозга // Пермский медицинский журнал. 2006. Т. 23. № 3. С. 76–79.
3. Противоопухолевый иммунитет и его нарушения при церебральных опухолях: учебное пособие для клинических ординаторов /сост.: Б.Н. Бейн, В.И. Шардаков, М.В. Селюкова. Киров: КГМА, 2005. 50 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: МедиаСфера, 2002. 305 с.

Translit

1. Bejn B.N., Muhacheva M.V., Ezhova A.A., Tatarenko S.A. Narushenie adaptacii bol'nyh cerebral'noj opuhol'ju // Vestnik nevrologii, psichiatrii i nejrohirurgii. 2011. № 11. S. 54–64.
2. Bejn B.N., Shardakov V.I., Seljukova M.V. Harakteristika immunogo statusa pri gliomah i meningiomah polusharij go-lovnogo mozga // Permskij medicinskij zhurnal. 2006. T. 23. № 3. S. 76–79.
3. Protivoopuholevyj immunitet i ego narushenija pri cerebral'nyh opuholjah: uchebnoe posobie dlja klinicheskikh ordinatorov /sost.: B.N. Bejn, V.I. Shardakov, M.V. Seljukova. Kirov: KGMA, 2005. 50 s.
4. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. M.: Mediosfera, 2002. 305 s.

УДК 616.8

Оригинальная статья

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ И ДИСКРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ СРЕДИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Е. В. Богомолова — заведующая неврологическим отделением стационара Центральной медико-санитарной части № 58 Федерального медико-биологического агентства (ЦМСЧ ФМБА), г. Северодвинск; аспирант кафедры психиатрии наркологии и клинической психологии СГМУ; **Г. А. Рыжак** — заместитель директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН; **А. Г. Соловьев** — заместитель директора института ментальной медицины Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск, профессор, доктор медицинских наук; **М. Н. Пятлина** — врач неврологического отделения стационара Центральной медико-санитарной части № 58 Федерального медико-биологического агентства (ЦМСЧ ФМБА), г. Северодвинск.

SOCIO-DEMOGRAPHIC ANALYSIS OF PATIENTS WITH ALCOHOL AND DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY AMONG THE ELDERLY PEOPLE

E. V. Bogomolova — Central Clinic № 58 of the Federal Medical and Biological Agency, Head of Neurological Department, Severodvinsk State Medical University, Department of Psychiatry of an Addictology and Clinical Psychology, Post-Graduate; **G. A. Ryzhak** — St. Petersburg Institute of a Bioregulation and Gerontology of the Russian Academy of Medical Science, Deputy Head Doctor; **A. G. Solovyov** — Arkhangelsk Northern State Medical University, Deputy Head of the University, Professor, Doctor of Medical Science; **M. N. Pyatlina** — Central Clinic № 58 of the Federal Medical and Biological Agency, Neurological Department, Doctor.

Дата поступления — 21.05.2012 г.

Дата принятия в печать — 28.05.2012 г.

Богомолова Е.В., Рыжак Г.А., Соловьев А.Г., Пятлина М.Н. Социально-демографический анализ пациентов с алкогольной и дисциркуляторной энцефалопатией среди лиц пожилого возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 413–416.

Цель: анализ алкогольной и дисциркуляторной энцефалопатий среди лиц пожилого и трудоспособного возраста. **Материал и методы.** Проведено обследование 781 больного неврологических отделений ЦМСЧ № 58 ФМБА России и ГБ № 2 г. Северодвинска Архангельской области в 2004–2010 гг. **Результаты.** Выявлены конкретные сведения о распространенности алкогольной и дисциркуляторной энцефалопатий среди различных возрастно-половых и социальных групп населения. **Заключение.** Ежегодное увеличение числа больных с АЭ сопровождается ростом количества пациентов пожилого возраста. Организация их лечения часто включает необ-