

## ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА У ПАЦИЕНТОВ С КОКСАРТРОЗОМ И ФАКТОРЫ, ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ

Дмитриева Л.А.<sup>1</sup>,  
Пивоваров Ю.И.<sup>1</sup>,  
Лебедев В.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
Дмитриева Людмила Аркадьевна,  
e-mail: viclud2009@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Участие иммунных реакций в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний синовиальных суставов определяет целесообразность использования более рациональных подходов к оценке иммунного статуса пациентов с данной патологией. Несмотря на проводимые иммунологические исследования у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава, остаются вопросы, связанные с функционированием иммунной системы как единого целого, которые требуют дополнительных исследований.

**Цель исследования:** установить особенности взаимосвязей показателей иммунного статуса и выявить факторы, определяющие характер и выраженность иммунологических нарушений у больных коксартрозом.

**Материал и методы.** Исследование основано на результатах иммунологических показателей у 73 пациентов (средний возраст –  $45,3 \pm 2,56$  года) с диспластическим коксартрозом III стадии. Полученные данные с помощью кластерного анализа позволили распределить пациентов на две группы. В первую клиническую группу вошли 46 пациентов, во вторую – 27 пациентов. Контрольную группу составили 28 клинически здоровых лиц. Математическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) и математического пакета «Mathcad 2001 Pro» (MathSoft Inc., США).

**Результаты.** В качестве классификационных признаков, вносящих наибольший вклад в разделение исследуемых групп, определены уровни CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клеток и IgA. На модельных экспериментах показано, что конкретное сочетание величины каждого из отмеченных факторов с определённой степенью вероятности позволяет оценить состояние исходной иммунологической реактивности и верифицировать характер и выраженность иммунологических расстройств.

**Заключение.** Полученная информация имеет большое значение, поскольку позволяет прогнозировать течение восстановительного периода после операции и оценить риск развития возможных послеоперационных осложнений у пациентов с тяжёлой суставной патологией.

**Ключевые слова:** коксартроз, иммунный статус, взаимосвязи, иммунологические факторы

Статья получена: 29.07.2022

Статья принята: 16.11.2022

Статья опубликована: 29.12.2022

**Для цитирования:** Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф. Особенности изменения иммунологической реактивности организма у пациентов с коксартрозом и факторы, их определяющие. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 102-110. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.10

## CHANGES IN THE IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH COXARTHROSIS AND THE FACTORS THAT DETERMINE THEM

Dmitrieva L.A.<sup>1</sup>,  
Pivovarov Yu.I.<sup>1</sup>,  
Lebedev V.F.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Lyudmila A. Dmitrieva,**  
e-mail: viclud2009@mail.ru

### ABSTRACT

**Background.** The participation of immune responses in the pathogenesis of degenerative-dystrophic diseases of the synovial joints determines the feasibility of using more rational approaches to assessing the immune status of patients with this pathology. Despite the ongoing immunological studies in patients with degenerative-dystrophic diseases of the hip joint, there are questions related to the functioning of the immune system as a whole, which require additional research.

**The aim of the study** was to establish the features of the relationship between the indicators of the immune status and to identify the factors that determine the nature and severity of immunological disorders in patients with coxarthrosis.

**Material and methods.** The study is based on the results of immunological parameters in 73 patients (mean age –  $45.3 \pm 2.56$  years) with stage III dysplastic coxarthrosis. The data obtained using cluster analysis made it possible to distribute patients into two groups. The first clinical group included 46 patients, the second one – 27 patients. The control group consisted of 28 clinically healthy individuals. Mathematical processing of the results was carried out using the Statistica 6.0 software package (StatSoft Inc., USA) and the mathematical package Mathcad 2001 Pro (MathSoft Inc., USA).

**Results.** The levels of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells and IgA were determined as the classification features that make the greatest contribution to the division of the studied groups. Model experiments have shown that a specific combination of the magnitude of each of the noted factors with a certain degree of probability makes it possible to assess the state of the initial immunological reactivity and verify the nature and severity of immunological disorders.

**Conclusion.** The information obtained is of great importance, since it allows predicting the course of the recovery period after surgery and assessing the risk of developing possible postoperative complications in patients with severe articular pathology.

**Key words:** coxarthrosis, immune status, relationships, immunological factors

Received: 29.07.2022  
Accepted: 16.11.2022  
Published: 29.12.2022

**For citation:** Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Lebedev V.F. Changes in the immunological reactivity in patients with coxarthrosis and the factors that determine them. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(6): 102-110. doi: 10.29413/ABS.2022-7.6.10

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, иммунная система играет немаловажную роль на разных этапах развития патологического процесса при дегенеративно-дистрофических заболеваниях крупных суставов [1–5]. Участие иммунных реакций в патогенезе данных заболеваний определяет целесообразность использования более рациональных подходов к оценке иммунного статуса [6]. Общеизвестно, что исследование системы иммунитета по отдельно взятым показателям не позволяет оценить её как единое целое. Это связано с тем, что все компоненты иммунной системы, тесно взаимодействуя между собой, формируют своеобразный «буфер», корректирующий и приспособляющий организм к изменениям его функционального состояния. Каждый из взаимодействующих элементов прямо либо косвенно влияет на всю существующую структуру этих многомерных взаимосвязей. Нарушение взаимодействия различных компонентов является одним из важных механизмов дисфункции иммунной системы. Именно современные методы математического анализа с позиций доказательной медицины дают возможность наиболее эффективно оценить характер этих многогранных взаимосвязей и выявить так называемые факторы-детерминаторы, определяющие своеобразие функционального состояния иммунной системы [7]. Вместе с тем, несмотря на проводимые иммунологические исследования у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава, многие аспекты функционирования иммунной системы как единого целого остаются недостаточно изученными, что и определяет актуальность данного исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить особенности взаимосвязей показателей иммунного статуса и выявить факторы, определяющие характер и выраженность иммунологических нарушений у больных коксартрозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: моноцентровое открытое когортное проспективное исследование.

Данное исследование выполнено с соблюдением этических принципов медицинских исследований с участием человека, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, согласно протоколу, одобренному комитетом по этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (протокол заседания № 9 от 09.11.2012).

Исследование основано на результатах иммунологических показателей у 73 пациентов (средний возраст –  $45,3 \pm 2,56$  года) с диспластическим коксартрозом III стадии. Все обследуемые находились на лечении

в клинике и подписали информированное добровольное согласие на участие. Полученные данные с помощью кластерного анализа позволили распределить пациентов на две группы. В первую клиническую группу вошли 46 пациентов, во вторую – 27 пациентов. Контрольную группу составили 28 клинически здоровых лиц. Диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических критериев. Тяжесть процесса у всех больных, включённых в исследование, соответствовала коксартрозу III стадии. Критерии исключения: хронические заболевания в стадии обострения и декомпенсации; острые и хронические инфекции; наличие в анамнезе указаний на использование иммунотропных лекарственных средств за 6 месяцев до начала проведения исследования.

В качестве материала для иммунологического исследования использовали гепаринизированную венозную кровь. С помощью проточной цитофлуориметрии провели иммунофенотипирование по следующим маркерам: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD21<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>. В сыворотке крови определили концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест») и содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем с молекулярной массой 6000.

Цитокиновый профиль оценивали по уровню продукции интерлейкина (IL) 1 $\beta$ , IL-2, IL-4, интерферона гамма (INF- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) в условиях *in vitro*. Для этого клеточную взвесь инкубировали при 37 °C с 5%-м CO<sub>2</sub> в культивационной среде RPMI-1640, содержащей 0,3 мг/мл L-глутамин и 100 мкг/мл гентамицина. Для стимуляции использовали фитогемагглютинин в концентрации 20 мкг/мл и липополисахарид в концентрации 10 мкг/мл. Сроки культивирования определяли для каждого цитокина индивидуально в соответствии с литературными данными о кинетике их синтеза [8]. После инкубации взвесь центрифугировали, надосадочную жидкость (супернатант) отбирали в отдельную пробирку и хранили в замороженном виде до момента исследования. Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Протеиновый контур») на фотометре вертикального сканирования BIOTEK ELx 808 (США). Для каждого цитокина вычисляли индекс стимуляции (ИС) – соотношение стимулированной продукции цитокина к его спонтанному уровню [9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., США) и математического пакета «Mathcad 2001 Pro» (MathSoft Inc., США). Полученные данные анализировали с помощью либо t-теста, либо непараметрических критериев Вилкоксона (для зависимых переменных) и Манна – Уитни (для независимых переменных). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для исследования взаимосвязей переменных применяли многомерные методы дискриминантного, канонического и регрессионного анализов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Известно, что характер защитно-компенсаторных реакций организма при воздействии на него патогенных факторов во многом зависит от индивидуальных особенностей реактивности организма, в частности от возраста и пола. Учитывая это обстоятельство, нами была предпринята попытка выявить ключевые особенности иммунологической реактивности у больных ДКА разного пола и возраста с помощью дискриминантного анализа. Были выявлены наиболее информативные показатели, определяющие различие больных ДКА женского и мужского пола: величина соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , уровень спонтанной продукции IL-4 и IgM. Однако низкий процент суммарного показателя классификации (СПК) групп (66 %) и высокая частная лямбда Уилкса (0,93–0,94) не позволили судить о существенной роли половой принадлежности в формировании особенностей иммунологической реактивности у больных ДКА III стадии.

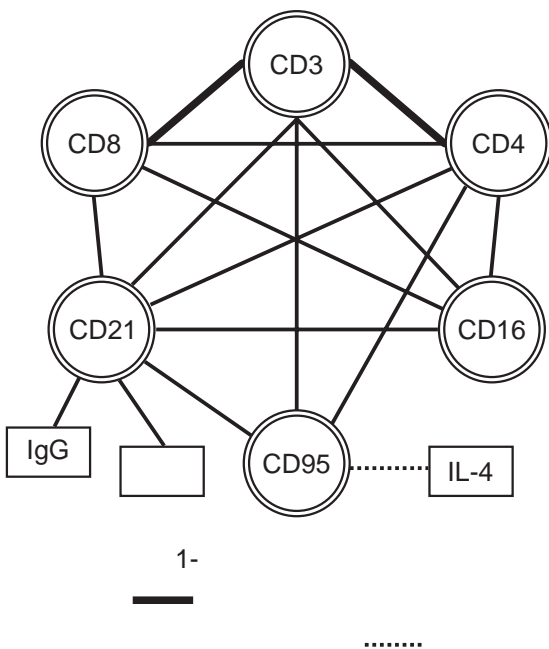
Поскольку дискриминантный анализ пациентов разного пола и возраста не дал выраженных групповых различий со стороны функционального состояния их иммунной системы, было проведено группирование всех пациентов с помощью кластерного анализа. Для нахождения меры взаимосвязи исследуемых переменных у лиц контрольной группы и пациентов 1-й и 2-й групп был проведён корреляционный анализ, который выявил существенные отличия в количестве и характере этих связей (рис. 1). Так, у лиц контрольной группы и пациентов 1-й группы отмечалось достаточно большое количество статистически значимых межклеточных связей. У больных 2-й группы происходила значимая их

потеря, как между лимфоидными клетками, так и между другими показателями, характеризующими состояние иммунной системы.

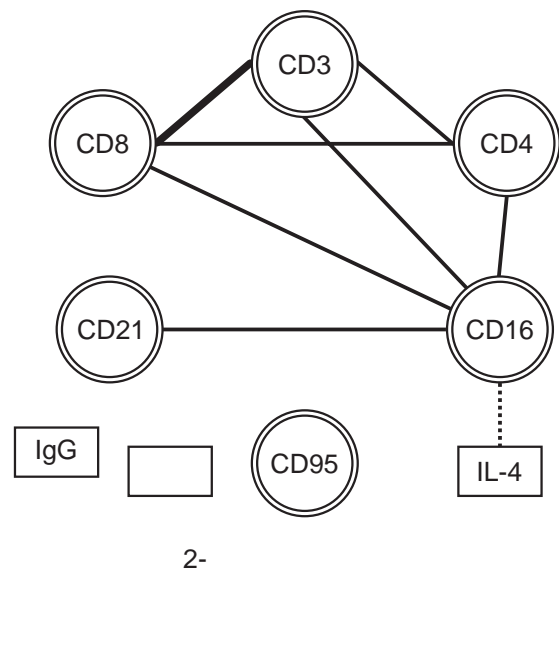
Анализ взаимосвязей между клеточным звеном иммунной системы и гуморальными факторами также выявил существенные отличия в количестве и характере этих связей (табл. 1). Так, у лиц контрольной группы отмечены корреляции, отражающие связь между физиологическим составом лимфоидных клеток и уровнем продукции цитокинов и иммуноглобулинов. Иначе выглядят функциональные взаимосвязи у пациентов 1-й и 2-й групп. В 1-й группе отмечалась утрата этих связей до 4, а у 2-й группы пациентов выявлена всего лишь одна отрицательная связь – между содержанием  $CD16^+$  и уровнем спонтанной продукции IL-1 $\beta$ .

Учитывая, что взаимодействие между факторами различной природы в организме происходит не изолированно, а в совокупности друг с другом, для определения характера многомерной взаимосвязи был использован канонический анализ, который позволил исследовать зависимость между двумя множествами переменных (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, в контрольной группе содержание  $CD4^+$ ,  $CD21^+$ ,  $CD16^+$  наиболее тесно коррелировало с концентрацией IgG, IgA и спонтанной продукцией IL-1 $\beta$ . В первой группе пациентов эти же показатели клеточного звена имели тесную корреляцию с уровнем спонтанной продукции IL-1 $\beta$ , IL-4 и INF- $\gamma$ . Важно, что наибольший вклад в эту зависимость в 1-й группе вносили уровень регуляторных лимфоцитов с фенотипом  $CD4^+$  и эффекторных клеток –  $CD16^+$ . У пациентов 2-й группы характер корреляционной зависимости между взвешенными суммами лимфоидных клеток и гу-



**РИС. 1.**  
Корреляции между показателями иммунного статуса у пациентов 1-й и 2-й групп



**FIG. 1.**  
Correlations between the immune status indicators in patients of the groups 1 and 2

**ТАБЛИЦА 1**  
**КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК И ГУМОРАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ПАЦИЕНТОВ 1-Й И 2-Й ГРУПП**

**TABLE 1**  
**CORRELATIONS BETWEEN THE CONTENT OF LYMPHOID CELLS AND HUMORAL FACTORS IN INDIVIDUALS OF THE CONTROL GROUP AND PATIENTS OF THE GROUPS 1 AND 2**

Взаимосвязь между переменными		Контроль (n = 28)	1-я группа (n = 46)	2-я группа (n = 27)
CD21 <sup>+</sup>	TNFα сп.	-0,45	-	-
	IgM	0,51	-	-
	IgG	-	0,34	-
	ЦИК	-	0,30	-
CD95 <sup>+</sup>	IL-1β сп.	-0,38	-	-
	IgM	0,38	-	-
	ЦИК	0,40	-	-
	IL-4 сп.	-	-0,32	-
CD3 <sup>+</sup>	IgM	0,46	-	-
CD4 <sup>+</sup>	IgM	0,58	-	-
CD8 <sup>+</sup>	IgM	0,39	0,36	-
CD16 <sup>+</sup>	IL-1β сп.	-	-	-0,38

**Примечание.** сп. – спонтанный уровень; статистическая значимость коэффициентов ранговой корреляции Спирмена –  $p < 0,05$ .

**ТАБЛИЦА 2**  
**ХАРАКТЕР КАНОНИЧЕСКОЙ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ВЗВЕШЕННОЙ СУММОЙ ДВУХ МНОЖЕСТВ У ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ И ПАЦИЕНТОВ 1-Й И 2-Й ГРУПП**

**TABLE 2**  
**THE NATURE OF THE CANONICAL CORRELATION BETWEEN THE WEIGHTED SUM OF TWO SETS IN INDIVIDUALS OF THE CONTROL GROUP AND PATIENTS OF THE GROUPS 1 AND 2**

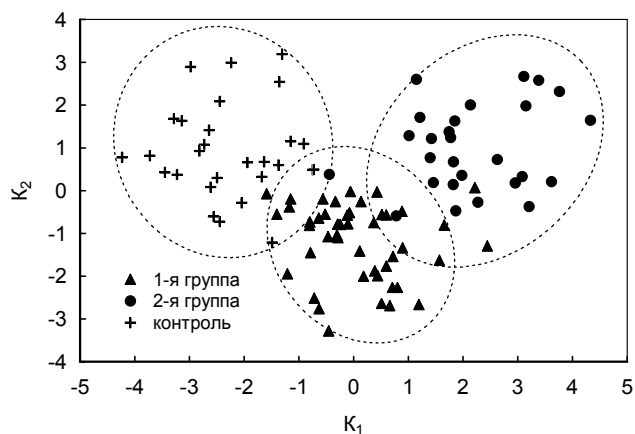
Группы	Взвешенные суммы (X, Y)	Rcan (X, Y)
Контроль	$X = 0,8 \cdot CD4^+ + 1,02 \cdot CD21^+ - 1,08 \cdot CD16^+$ $Y = 0,73 \cdot IgG - 0,52 \cdot IgA - 0,86 \cdot IL-1\beta \text{ сп.}$	$R = 0,81$ $p = 0,002$
1-я группа	$X = 0,96 \cdot CD4^+ + 0,37 \cdot CD21^+ - 0,79 \cdot CD16^+$ $Y = 0,20 \cdot IL-1\beta \text{ сп.} - 0,45 \cdot IL-4 \text{ сп.} + 0,85 \cdot INF-\gamma \text{ сп.}$	$R = 0,72$ $p = 0,0003$
2-я группа	$X = 0,35 \cdot CD8^+ - 0,88 \cdot CD16^+ - 0,61 \cdot CD95^+$ $Y = -0,71 \cdot IgM + 0,82 \cdot IL-1\beta \text{ сп.} + 0,84 \cdot IL-2 \text{ сп.}$	$R = 0,74$ $p = 0,018$

**Примечание.** X – левое множество; Y – правое множество переменных; жирным шрифтом выделены коэффициенты, переменные которых вносят наибольший вклад в зависимость между двумя множествами.

моральными факторами значительно отличался. В этой группе уровни CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> были более тесно связаны с концентрацией IgM и уровнем спонтанной продукции IL-1β и IL-2.

Дальнейшая обработка данных с помощью дискриминантного анализа позволила определить наиболее информативные факторы и оптимальным образом разделить все исследуемые группы между собой. Было выявлено 9 информативных показателей, из которых наибольший вклад в это разделение вносили стимулированный и спонтанный уровни продукции TNFα, содержание CD8<sup>+</sup>-клеток и IgA, так как эти показатели имели наименьшую частную лямбду Уилкса. СПК составил 93,1 %. На представленной диаграм-

ме распределения трёх исследуемых групп (рис. 2), полученной при каноническом анализе двух дискриминантных функций, видно, что лица контрольной группы распределились слева, т. е. этой группе соответствовали меньшие значения первой канонической переменной (K1). Больные 2-й группы, напротив, расположились справа от группы контроля, а в центре – пациенты 1-й группы. Поэтому наибольшее расстояние между центроидами контрольной группы и 2-й группы пациентов определяла 1-я дискриминантная функция. В то же время 2-я дискриминантная функция (K2) в большей степени отражала различие между 1-й группой пациентов и двумя другими группами.



**РИС. 2.**  
 Диаграмма распределения трёх исследуемых групп, полученная при каноническом анализе двух дискриминантных функций

**FIG. 2.**  
 Distribution diagram of the three studied groups, obtained by canonical analysis of two discriminant functions

При дискриминации двух групп пациентов была получена матрица функции классификации. СПК составил 94,5 %,  $D^2 = 7,6$ ;  $p = 0,0000$ . Наблюдение приписывается той группе, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение.

$$F_{1\text{-я группа}} = -6,21 + 5,57 \cdot CD4 + 12,8 \cdot CD8 + 2,39 \cdot IgA$$

$$F_{2\text{-я группа}} = -19,2 + 12,9 \cdot CD4 + 20,6 \cdot CD8 + 3,91 \cdot IgA$$

В результате проведённого регрессионного анализа была получена статистически значимая модель логит-регрессии, которая позволила определить независимые переменные и опытным путём оценить степень их влияния на вероятность принадлежности больных с коксартозом к одной из двух исследуемых групп. Статистические данные модели представлены в таблице 3, из которой видно, что в неё вошли три независимые переменные:  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и IgA. При построении итогового урав-

нения бинарной логит-регрессии общий  $\chi^2$  составил 73,3 при уровне значимости  $p = 0,0000$ .

Для определения параметров вероятности с помощью этой модели была сформирована матрица по 50 экспериментальных данных для трёх отмеченных независимых переменных. Причём для каждой переменной выставлялись показатели в диапазоне от минимальных до максимальных значений, которые определялись у всех 73 пациентов. Программное формирование матрицы и последующие расчёты проводились в системе компьютерной программы «Mathcad 2001 Pro» (MathSoft Inc., США).

Экспериментальные результаты показали, что вероятность принадлежности больных ко 2-й группе будет тем выше, чем больше у них будет уровень  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и IgA. При снижении этих показателей наблюдается обратная картина – повышается вероятность принадлежности к 1-й группе. На рисунке 3 показан фрагмент результатов полученной вероятности при разном уровне предикторов.

Из представленных на рисунке 3 графиков наглядно показано, что если у пациента определялись средние показатели  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  и IgA, которые были обнаружены у 73 больных (соответственно 0,59, 0,44 и 2,44), то с 82%-й вероятностью этот пациент может быть отнесён к 1-й группе. В то же время если эти показатели превысят их средние уровни соответственно на 39 %, 29 % и 25 %, то вероятность принадлежности пациента ко 2-й группе достигнет 92 %.

Таким образом, модельные эксперименты показали, что определённое сочетание величины каждого из отмеченных факторов может являться классификационным признаком для пациентов 1-й или 2-й группы. Дополнительные расчёты по общепринятым формулам Н.У. Тица выявили, что диагностическая чувствительность (ДЧ) данной логит-регрессионной модели составила 85,2 %, диагностическая специфичность (ДС) – 91,3 %, а информативность теста (ИТ) – 88,5 %.

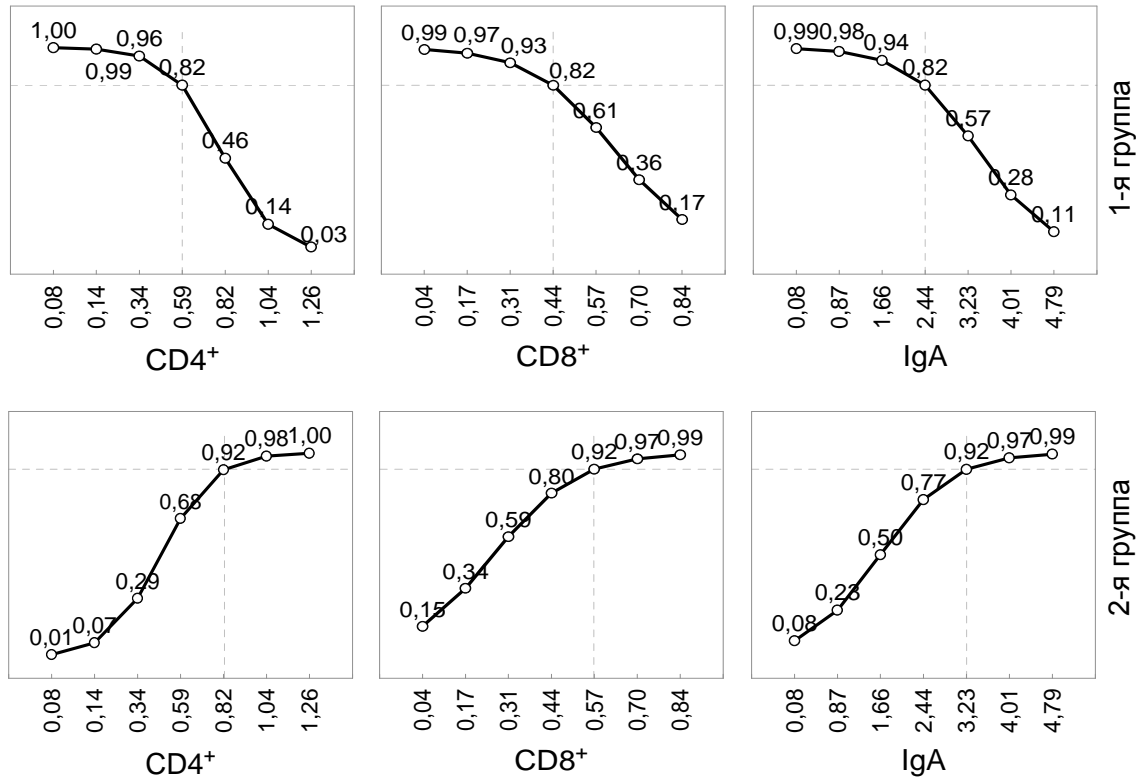
В свою очередь выявленные нами переменные, играющие роль классификационных факторов, имели множественную регрессионную связь с другими исследуемыми показателями. Так, в 1-й группе уровень  $CD4^+$  имел

**ТАБЛИЦА 3**  
**СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОДЕЛИ БИНАРНОЙ ЛОГИТ-РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БОЛЬНЫХ К ОДНОЙ ИЗ ДВУХ ГРУПП**

**TABLE 3**  
**STATISTICAL INDICATORS OF THE BINARY LOGIT REGRESSION MODEL FOR ASSESSING THE PROBABILITY OF PATIENTS BELONGING TO ONE OF TWO GROUPS**

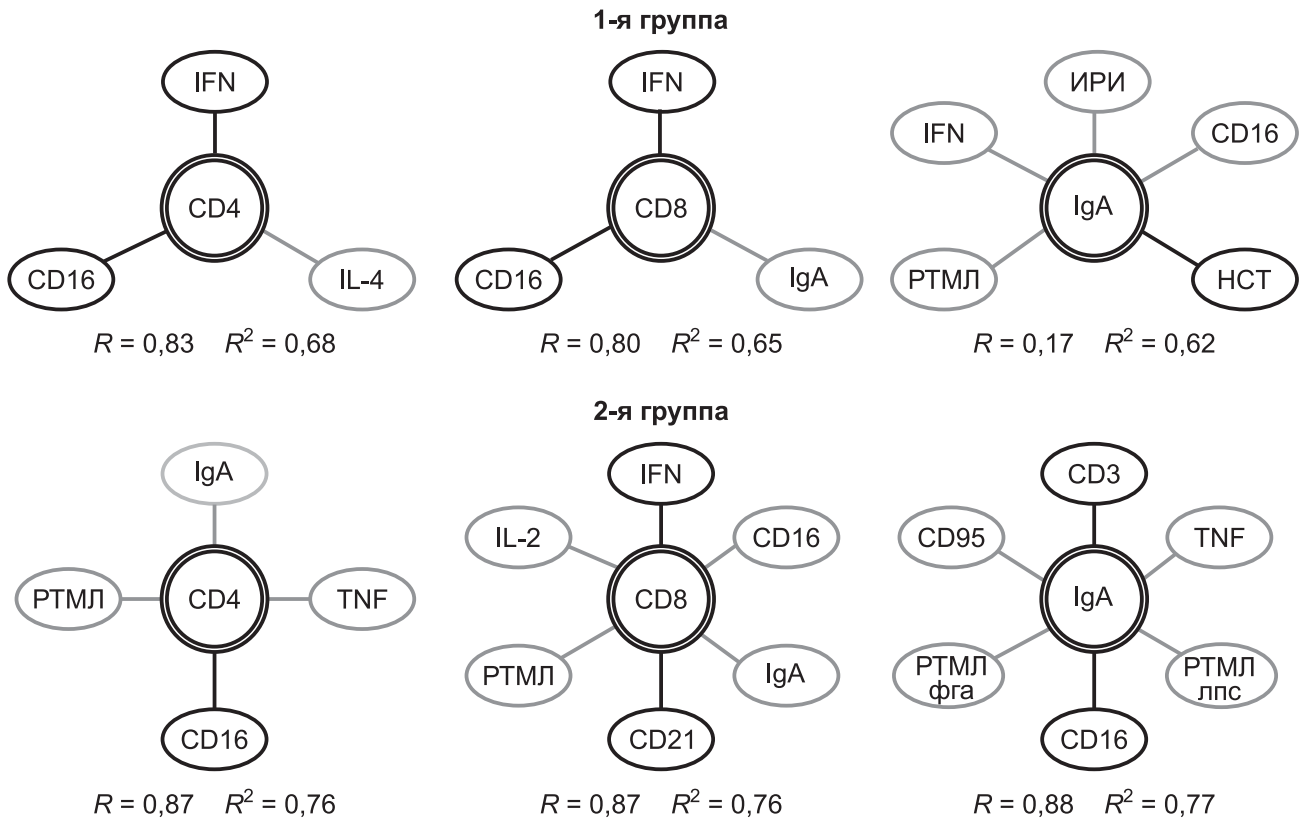
Зависимые бинарные переменные	Независимые переменные	Coeff.	Std. err.	p-level	$\chi^2$ Vald's	p-level	$\chi^2$ общ.	p-level	
1-я группа 2-я группа	Константа	b0	-18,58	5,80	0,002	10,2	0,001	73,3	0,0000
	$CD4^+$	b1	10,60	3,87	0,008	7,50	0,006		
	$CD8^+$	b2	15,31	6,79	0,027	5,10	0,024		
	IgA	b3	1,658	0,74	0,029	5,00	0,026		

**Примечание.** Coeff. – коэффициенты моделей логит-регрессии, Std. err. – стандартная ошибка.



**РИС. 3.**  
Вероятность принадлежности пациента к одной из исследуемых групп при разном уровне предикторов логит-регрессионной модели

**FIG. 3.**  
The probability of a patient belonging to one of the studied groups at different levels of predictors of the logistic regression model



**РИС. 4.**  
Множественная регрессионная связь зависимых переменных (CD4, CD8 и IgA)

**FIG. 4.**  
Multiple regression relationship of dependent variables (CD4, CD8 and IgA)

наиболее тесные положительные связи с уровнем CD16<sup>+</sup> и спонтанной продукцией INF- $\gamma$  и отрицательную связь с уровнем спонтанной продукции IL-4. Во 2-й группе данная зависимая переменная также имела положительную связь с уровнем CD16<sup>+</sup> и отрицательную с IgA. При этом полученные модели множественной регрессии показали, что зависимые переменные (CD4, CD8 и IgA) в разных группах имели различный характер регрессионных связей не только в качественном, но и в количественном отношении. Кроме того, в 1-й группе эти связи были более согласованными ( $R^2$  от 0,76 до 0,78), чем во 2-й группе ( $R^2$  от 0,62 до 0,68) (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для нахождения меры взаимосвязей исследуемых показателей у лиц контрольной группы и двух групп больных использовался корреляционный и канонический анализ, дающий возможность оценить зависимость между множеством переменных. В результате проведенного анализа нами было установлено, что при нормально функционирующей иммунной системе наблюдается достаточное количество связей между показателями, характеризующими состояние различных её компонентов, что указывает на согласованное их взаимодействие. При патологии для обеспечения полноценного и сбалансированного функционирования иммунной системы число взаимосвязей между её отдельными составляющими должно целесообразно возрастать [10, 11]. Формирование патологической системы [12] происходит у пациентов обеих групп, но у 1-й группы наблюдается умеренное увеличение количества и качества согласованных взаимосвязей между различными показателями иммунной системы у пациентов. В то же время во 2-й группе наблюдалось их обеднение и отсутствие корреляции между регуляторными и эффекторными клетками, что отражает процессы дисрегуляции и дисфункции компонентов иммунной системы. Количество парных корреляций между показателями клеточного звена и гуморальными факторами также указывает на более высокую их сопряженность у лиц контрольной группы и пациентов 1-й группы. Важно, что наибольший вклад в эту зависимость в 1-й группе вносили уровень регуляторных лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup> и эффекторных клеток – CD16<sup>+</sup>. Известно, что в организме с нормально функционирующей иммунной системой CD4<sup>+</sup>-клетки являются доминирующей субпопуляцией циркулирующих Т-лимфоцитов, и их уровень напрямую зависит от степени активации или депрессии иммунной системы [13]. CD4<sup>+</sup> дифференцируются на Тх1- и Тх2-клетки, синтезирующие определённый спектр цитокинов и участвующие в регуляции различных типов иммунных реакций. При адекватной работе иммунной системы имеется определённый баланс взаимодействия между Тх1- и Тх2-клетками. Изменение количественного содержания этих клеток и их функциональной активности приводит к серьёзным неблагоприятным последствиям в функционировании иммунной системы в целом. У па-

циентов 2-й группы в данной корреляционной зависимости отмечается появление проапоптотического фактора CD95<sup>+</sup>, что можно рассматривать как маркер негативной активации иммунологических процессов [14, 15]. Обработка полученных нами данных с помощью дискриминантного анализа позволила определить наиболее информативные факторы, разделяющие изучаемые группы между собой и дающие возможность отнести объект с определённым набором признаков к одной из двух исследуемых групп.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вся совокупность полученных данных позволила нам ранжировать по силе влияния на иммунную систему факторы, объективно вносящие свой вклад в формирование изменённой иммунологической реактивности организма у пациентов с тяжёлыми формами коксартроза, а также верифицировать характер и выраженность иммунологических нарушений. Поскольку основным методом лечения таких пациентов является хирургический, то полученная информация может быть полезной по ряду причин. Во-первых, позволяет оценить риск развития возможных послеоперационных осложнений, во-вторых, прогнозировать течение восстановительного периода после операции, и в-третьих, выбрать правильную тактику ведения пациентов с тем, чтобы минимизировать риск развития осложнений и, соответственно, улучшить результаты хирургического лечения.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чепелева М.В., Швед Н.С. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии. *Гений ортопедии*. 2012; 2: 107-111.
2. Мамонова И.А., Пучиньян Д.М., Гладкова Е.В., Бабушкина И.В., Норкин И.А. Особенности клеточного иммунитета у больных с коксартрозом. *Медицинская иммунология*. 2015; 17(5): 337.
3. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi M-L, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: Current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11): 1756-1763. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726
4. Papalia R, Vadalà G, Torre G, Perna M, Saccone L, Cannata F, et al. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease. *J Biol Regul Homeost Agents Dis*. 2016; 30(4): 77-83.
5. Mabey T, Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Wilairatana V, Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2016; 21(7): 639-644. doi: 10.3109/1354750X.2016.1171907
6. Парахонский А.П. Методологические принципы изучения иммунной системы человека. *Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы*. 2014; 3: 21-26.



7. Останин А.А., Гельфгат Е.Л., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я., Черных Е.Р. Оценка состояния иммунитета и баланса цитокинов методами системного математического анализа (на примере больных с гнойно-хирургической патологией). *Медицинская иммунология*. 2000; 2(3): 279-290.

8. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018.

9. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф., Арсентьева М.Л. Адаптационные возможности иммунной системы у пациентов с коксартрозом после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; 8: 54-59.

10. Веселов А.А. Иммунная система человека. *Наука, образование и инновации: сборник статей международной научно-практической конференции*. 2016: 145-147.

11. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Черешнева М.В. Иммунная система с позиции теории функциональных систем П.К. Анохина. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. 2017: 2169-2170.

12. Крыжановский Г.Н. *Основы общей патофизиологии регуляции*. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.

13. Hirahara K, Nakayama T. CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. 2016; 28(4): 163-171. doi: 10.1093/intimm/dxw006

14. Fas S, Fritzsching B, Suru-Payer E, Krammer PH. Death receptor signaling and its function in the immune system. *Curr Dir Autoimmun*. 2006; 9: 13-19. doi: 10.1159/000090767

15. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В., Славянская Т.А., Ломтатидзе Л.В. Апоптоз в иммунологических процессах. *Аллергология и иммунология*. 2015; 16(1): 101-107.

Current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(11): 1756-1763. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726

4. Papalia R, Vadalà G, Torre G, Perna M, Saccone L, Cannata F, et al. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease. *J Biol Regul Homeost Agents Dis*. 2016; 30(4): 77-83.

5. Mabey T, Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Wilairatana V, Poovorawan Y. Plasma and synovial fluid inflammatory cytokine profiles in primary knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2016; 21(7): 639-644. doi: 10.3109/1354750X.2016.1171907

6. Parakhonsky AP. Methodological principles of studying the human immune system. *Nauka 21 veka: voprosy, gipotezy, otvety*. 2014; 3: 21-26. (In Russ.).

7. Ostanin AA, Gelfgat EL, Leplina OYu, Shevela EYa, Chernykh ER. Evaluation of immunity and cytokine balance by methods of systemic mathematical analysis (on an example of the surgical patients with purulent infection). *Medical Immunology (Russia)*. 2000; 2(3): 279-290. (In Russ.).

8. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. Saint Petersburg: Foliant; 2018. (In Russ.).

9. Dmitrieva LA, Pivovarov Yul, Lebedev VF, Arsentieva ML. Adaptive capabilities of the immune system in patients with coxarthrosis after hip arthroplasty. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; 8: 54-59. (In Russ.).

10. Veselov AA. The human immune system. *Nauka, obrazovanie i innovatsii: sbornik statei mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. 2016: 145-147. (In Russ.).

11. Chereshevnev VA, Yushkov BG, Chereshevneva MV. The immune system from the standpoint of the P.K. Anokhin theory of functional systems. *Materialy XXIII sjezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem*. 2017: 2169-2170. (In Russ.).

12. Kryzhanovskiy GN. *Fundamentals of general pathophysiology of regulation*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (In Russ.).

13. Hirahara K, Nakayama T. CD4<sup>+</sup> T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. *Int Immunol*. 2016; 28(4): 163-171. doi: 10.1093/intimm/dxw006

14. Fas S, Fritzsching B, Suru-Payer E, Krammer PH. Death receptor signaling and its function in the immune system. *Curr Dir Autoimmun*. 2006; 9: 13-19. doi: 10.1159/000090767

15. Sepiashvili RI, Shubich MG, Kolesnikova NV, Slavyanskaya TA, Lomtadidze LV. Apoptosis in immunological processes. *Allergology and Immunology*. 2015; 16(1): 101-107. (In Russ.).

## REFERENCES

1. Chepeleva MV, Shved NS. Immunological special features of large joint osteoarthritis of different etiology. *Genij ortopedii*. 2012; (2): 107-111. (In Russ.).

2. Mamonova IA, Puchinyan DM, Gladkova EV, Babushkina IV, Norkin IA. Features of cellular immunity in patients with coxarthrosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2015; 17(35): 337. (In Russ.).

3. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi M-L, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis:

### Сведения об авторах

**Дмитриева Людмила Аркадьевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

**Пивоваров Юрий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», <https://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

**Лебедев Виктор Фёдорович** – кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0296-1342>

### Information about the authors

**Lyudmila A. Dmitrieva** – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6725-3377>

**Yuri I. Pivovarov** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, <https://orcid.org/0000-0002-6094-3583>

**Viktor F. Lebedev** – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor, Irkutsk State Medical University, e-mail: viclud2009@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0296-1342>