

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА
 ПОСЛЕ РЕВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА

А. А. ОРДУХАНЯН, Е. Б. МАНВЕЛЯН

Проанализированы основные положения, принятые при конструировании классической модели Готтлиба для долгосрочного иммунитета к дифтерии и столбняку. Создан банк данных по вакцинации детей 11 лет. С помощью кластер-анализа и анализа канонической корреляции исследовалась внутренняя структура используемых параметров. Выявлена взаимозависимость относительных уровней титров дифтерийных и столбнячных антител как в фиксированное время, так и в динамике их изменения со временем.

Ключевые слова: иммунитет, ревакцинация, моделирование, кластер-анализ, каноническая корреляция.

Моделирование иммунного ответа организма уже нашло определенное признание в иммунологии [2, 4]. Наиболее общая модель для исследования долгосрочного иммунитета к дифтерии и столбняку была предложена Готтлибом [5]. Модель формировалась следующим образом:

$$\lg \frac{\text{Titer}}{\text{Pre}} = h(Y) \cdot \lg \frac{\text{Post}}{\text{Pre}} = h(Y) \cdot g(D) \cdot 10^{a_0 + a_1 \lg \text{Pre} + a_2 (\lg \text{Pre})^2},$$

где Titer—уровень антител к моменту Y;

Pre—уровень антител до вакцинации;

Post—уровень антител после ревакцинации, в частности, через 2 недели [5];

h(Y)—функция снижения титра со временем (после Y лет);

g(D)—функция зависимости от дозы антигена в сыворотке.

Коэффициенты a_0 , a_1 и a_2 подбираются по методу наименьших квадратов, исходя из обработки экспериментального материала, в частности, приводятся следующие значения: $a_0=0,0531$, $a_1=-0,2935$, $a_2=-0,0535$ для дифтерии и $a_0=0,2214$, $a_1=-0,1548$, $a_2=-0,0162$ для столбняка [5]. Функцию g(D) авторы находят графически из эксперимента, а h(Y) постулируют следующим образом:

$$h(Y) = \frac{1 + 10^{-0.53(Y-0.05)^{0.79}}}{2}$$

На наш взгляд, модель обладает рядом недостатков, что, естественно, должно снизить ее предсказательную ценность. Во-первых,

предлагаемая модель не обоснована статистическими критериями значимости полученных соотношений. Как справедливо отмечают авторы, они старались обосновать модель скорее графически, нежели математически. Однако отсутствие статистической обработки безусловно снижает обоснованность модели. Далее предполагается, что реакция на один антиген не зависит от уровня антител на другой антиген. Как будет показано далее, это предположение не совсем обосновано. Наконец, не учтена зависимость уровня антител от такого рода факторов, как пол, группа крови, сезон вакцинации и т. д. Отмечается лишь, что не найдено различий в титрах в зависимости от пола, возраста и времени, прошедшего после предыдущей вакцинации. Исходя из сказанного, мы провели собственные исследования с целью создания более простой модели, обоснованной статистически и пригодной для описания иммунного ответа организма после ревакцинации.

Материал и методика. Была проведена ревакцинация АДС-анатоксином 867 детей 11 лет из 21-й школы г. Еревана. Уровни титров по дифтерии и столбняку определялись в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) многократно: до ревакцинации, через 1,5—2 месяца после ревакцинации, через 6 месяцев, год, 2 года, 3 года. В соответствии с моделью Готтлиба в анализе использовались не сами титры, а логарифмы соотношений титра в фиксированный момент к титру в доревакцинальный период. Приняты следующие обозначения: DPRE и SPRE—десятичные логарифмы титров по дифтерии и столбняку в доревакцинальный период,

$$D_{015} = \lg \frac{\text{титр ДА в 1,5—2 мес.}}{\text{DPRE}}; S_{015} = \lg \frac{\text{титр СА через 1,5—2 мес.}}{\text{SPRE}}$$

и аналогично—для последующих моментов определения уровня антитоксических титров. Для учета факторов, возможно влияющих на относительный уровень титра в крови, в анализ вовлекаются следующие параметры: N—номер, служит для идентификации детей; SEX—пол (0—мужской, 1—женский); BLOOD—группа крови (0—отсутствие данных, 1—первая группа крови, 2—вторая, 3—третья, 4—четвертая); TAI—время после последней прививки; KPAT—кратность; SERIA—серия анатоксина (4,5—опытные дозы, содержащие 5 Lf дифтерийного и 5 ЕС столбнячного антигенов в 0,5 мл; 6, 7, 8—контрольные дозы, содержащие 30 Lf и 10 ЕС соответственно); SEASON—сезон вакцинации (1—весна, 2—осень, 3—зима); SCHOOL—номер школы.

Результаты и обсуждение. На основе описанного материала был создан банк данных на НМД (накопители на магнитных дисках) по вакцинации детей 11 лет, который и анализировался в дальнейшем полностью либо выборочно, в зависимости от поставленных задач. Распределение в банке данных следующее: мальчиков—439, девочек—428; по группам крови: 212, 348, 101 и 43 с первой по четвертую группу соответственно; по сериям: контрольная—406, опытная—461; по сезону ревакцинации: весна—350, осень—418, зима—99. Анализ односторонних статистических характеристик, в частности коэффициента асимметрии и эксцесса, показывает, что распределение материала хорошо аппроксимируется нормальным распределением, что оправдывает применение в дальнейшем регрессионной модели.

На следующем этапе анализа нас интересовала внутренняя структура используемых параметров, их взаимозависимость. Из 867 детей 103 имелся полный набор данных, который и исследовался с помощью

кластер-анализа. Каждый параметр представлялся вектором в 103-мерном пространстве объектов. Мерой близости принята абсолютная величина коэффициента корреляции. Таким образом, исходной матрицей схожести S служит матрица абсолютных величин коэффициентов корреляции, которые являются мерой взаимозависимости (по крайней мере линейной) параметров. Корреляционная матрица приведена в табл. 1. Теперь интересующий нас вопрос может быть поставлен в альтернативной форме. При объективной классификации параметров с описанной метрикой в один кластер должны попасть более схожие — коррелированные параметры. На первом шаге в один кластер объединяются два наиболее коррелированных параметра. Далее пересчитывается матрица схожести по формуле

$$S = |S_{ij}| = \frac{1}{N_i N_j} \cdot \sum_{\substack{(i) \\ (j)}} S_{ij}$$

(метод среднего расстояния между кластером I с численностью N_i и кластером J с численностью N_j) и опять объединяются наиболее схожие кластеры. Процесс продолжается, пока все параметры не объединятся в один кластер. Результаты кластер-анализа представлены на рисунке. Как и следовало ожидать, на первом шаге объединяются парамет-

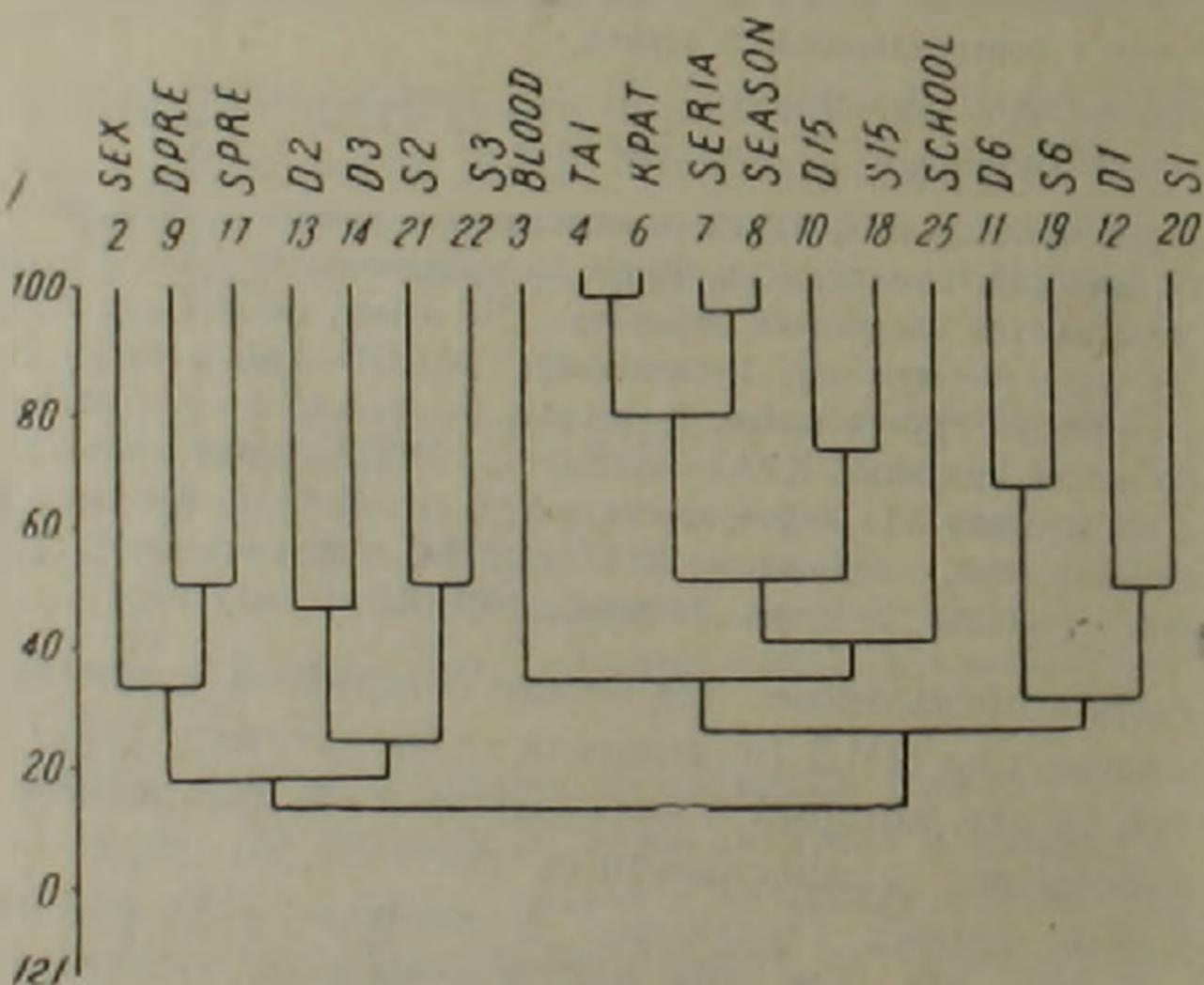


Рисунок. Древо кластирования.

ры TAI и KPAT — время после последней прививки и кратность. Пол ребенка включается в кластер с довакцинальными титрами (DPRE, SPRE), тогда как группа крови входит в кластер с поствакцинальными титрами (D015 и S015). Туда же входят параметры SERIA, характеризующие дозу антигена в сыворотке, SEASON — время вакцинации и номер школы. Справа на древе кластирования выделяется кластер, ко-

торый можно условно назвать относительным уровнем антител по дифтерии и столбняку через 6 месяцев после вакцинации, а в середине такой же кластер, но с относительными уровнями титров через 2 и 3 года после вакцинации. Интересно отметить деталь, выявленную объективной классификацией по кластер-анализу. Относительные уровни группируются прежде всего по временному признаку. Относительный уровень антител по дифтерии через полгода в первую очередь группируется с относительным уровнем антител по столбняку, то же самое наблюдается через год после вакцинации. Даже через 2 и 3 года титры по дифтерии группируются с соответствующими титрами по столбняку скорее, чем с другими параметрами. Таким образом, кластер-анализ четко выявляет тесную взаимозависимость относительного уровня антител к дифтерии и столбняку за каждый проверяемый период.

Исходя из вышесказанного, интересно проанализировать коррелированность не только относительного уровня титров, но и саму динамику измерения титров по дифтерии и столбняку. Для этого необходимо проанализировать корреляцию двух множеств величины относительных титров: DPRE, D015, D06, D1, D2, D3 и SPRE, S015, S06, S1, S2, S3. Первое множество дает динамику изменения титров по дифтерии, второе—по столбняку. Как известно [3], для этой цели служит каноническая корреляция, которая является обобщением множественной корреляции на случай нескольких зависимых переменных. Анализ канонической корреляции проводился на множестве 194 объектов, для которых известны полные наборы титров по дифтерии и столбняку. Некоторые

Таблица 2

Анализ канонической корреляции

	Анализируемые параметры	I	II	III
I множество	DPRE	0,12	0,11	0,18
	D015	0,37	0,53	0,76
	D06	0,53	1,06	0,93
	D1	0,49	0,54	0,77
	D2	0,40	0,41	0,62
	D3	0,21	0,37	0,22
II множество	SPRE	0,17	0,26	0,21
	S015	0,39	0,50	0,75
	S06	0,41	1,27	0,85
	S1	0,42	0,51	0,74
	S2	0,48	0,68	0,69
	S3	0,49	0,16	0,59

Примечание. I—квадрат коэффициента множественной корреляции параметра со всеми параметрами своего множества. II—коэффициенты для I канонической переменной, III—нагрузки I канонической переменной (корреляции канонической переменной с исходными параметрами).

результаты приведены в табл. 2. Известно [1], что анализ канонической корреляции выделяет линейные комбинации параметров I и II множеств

в порядке убывания корреляции. Для выделения статистически значимых коэффициентов канонической корреляции используется тест Бартлетта, который для больших выборок аппроксимируется χ^2 распределением. Значения канонических корреляций и критерия Бартлетта их значимости даны в табл. 3. Проверка значимости по критерию Бартлет-

Таблица 3
Канонические корреляции и тест Бартлетта их значимости

Канонические корреляции	χ^2	Число степеней свободы	Достоверность
	138	36	100
0,62	49	25	99,7
0,39	18	16	68
0,26	5,18	9	28
0,15	0,91	4	88
0,07	0,03	1	13
0,01	0,0	0	0

та дает статистическую значимость лишь для первого коэффициента (уровень значимости 0,997, тогда как для второго—уже 0,68). Нагрузки I канонической переменной (равные корреляции этой переменной с исходными параметрами) также приведены в табл. 2.

Таким образом, в результате проведенного анализа была выявлена статистически значимая корреляция не только для значений титров в фиксированное время, но и в динамике их изменения как по дифтерии, так и по столбняку.

НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А. Б. Алексаняна

Поступило 5.VIII 1981 г.

ԻՄՈՒՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ՄԱԹԵՄԱՏԻԿԱԿԱՆ ՄՈՒԵԼԱՑՈՒՄԸ
ԳԻՖՏԵՐԻԱՅԻ ԵՎ ՊՐԿԱԽՏԻ ԴԻՄ ՌԵՎԱԿՅԻՆԱՑԻՍՅՈՒՑ ԷՆՏՈ

Ա. Ա. ՕՐԴՈՒԽԱՆՅԱՆ, Ե. Վ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ

Աշխատանքում քննվում են այն հիմնական ենթադրությունները, որոնք ընդունվել են դիֆտերիայի և պրկախտի նկատմամբ՝ երկարատև անընկալության Գոտլիբի դասական մոդելի ստեղծման ժամանակ:

Ստեղծվել է դիֆթերիայի և պրկախտի դեմ 11 տարեկանների պատվաստման սովյալների բանկ: Կլաստեր անալիզի և կանոնիկ կոռելյացիայի անալիզի օգնությամբ հետազոտվել է օգտագործվող պարամետրերի ներքին կառուցվածքը: Հայտնաբերվել է դիֆթերիային և պրկախտային հակամարմինների տիտրերի համեմատական մակարդակների փոխկախվածությունը՝ ժամանակի նշված պահերին և դինամիկայում՝ ժամանակի փոփոխությամբ:

MATHEMATICAL MODELING OF IMMUNE RESPONSE AFTER REVACCINATION AGAINST DIPHTHERIA AND TETANUS

A. A. ORDUKHANIAN, E. V. MANVELIAN

General assumptions used for construction of well-known Gottliet's mathematical model for long-term immunity to diphtheria and tetanus have been analyzed. Data bank is created for immunity of 11-years old children.

Using the cluster analysis and analysis of canonical correlation the intrinsic structure of analysed parameters is discussed. The presence of relationship between titers of diphtheria and tetanus both for fixed time of determination and for dynamics of changes during the observation time has been pointed out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Болч Б., Хуань К Дж. Многомерные статистические методы для экономики. М., 1979.
2. Ишков В. Л., Лишук В. А. Успехи совр. биол., 87, 2, 229—244, 1979.
3. Кендалл Дж., Стьюарт А. Многомерный статистический анализ и временные ряды. М., 1976.
4. Леви М. И., Смирнова О. А. Ж. общей биол., 38, 1, 88—99, 1977.
5. Gottlieb S., Martin M., Mc Laughlin F. X., Panaro R. S., Levine L., Edsall G. Amer. J. of Epidemiology., 85, 2, 207—219, 1967.