

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУНИТЕТА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

*Метельский С.М., Куневич Е.О.*

*Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

**Актуальность.** История изучения саркоидоза насчитывает уже более 100 лет, однако на сегодняшний день не раскрыты все аспекты иммунопатогенеза заболевания, не установлена этиология и не определены особенности его течения у определенных категорий пациентов. Несмотря на то, что в патогенез саркоидоза вовлечены преимущественно Т-клетки и макрофаги [1], в последнее время публикуется все больше данных, указывающих на активное участие В-клеток в данном процессе. Так, в недавнем исследовании продемонстрирована роль наивных IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> В-клеток в поддержании активности саркоидоза [2]. В другой работе авторы показали, что у пациентов с активным саркоидозом значительно повышены уровни VAF<sup>+</sup> В-клеток, продуцирующих IL-10 [3].

**Цель.** Изучение параметров иммунитета в когорте военнослужащих Республики Беларусь с саркоидозом органов дыхания.

**Материалы и методы.** На базе 432 ГВКМЦ было обследовано 65 военнослужащих (3 женщины и 62 мужчины) с диагнозом «Саркоидоз органов дыхания» в возрасте 26,3±6,3 лет. Исследуемая выборка включила 43 (66%) военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, и 22 (34%) военнослужащих срочной службы. Диагноз был морфологически подтвержден у 45 (69%) военнослужащих, в остальных случаях – 20 (31%) верифицировался по совокупности клинико-рентгенологических и лабораторных данных.

Все параметры иммунного статуса были разделены на 4 кластера: 1 – общие показатели (абсолютные и значения лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, СОЭ), 2 – показатели неспецифического звена иммунитета (фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарный индекс, НСТ-тест базальный, НСТ-тест стимулированный, индекс стимуляции лейкоцитов, лизосомально-катионный тест), 3 – показатели Т-клеточного звена (абсолютные значения CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, HLA-DR<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, соотношение CD4/CD8, лейкоцитарно-Т-клеточный индекс), 4 – показатели В-клеточного звена

(абсолютное количество CD20<sup>+</sup>B-лимфоцитов, IgM, IgG, IgA, ЦИК). С целью определения параметров иммунитета, обуславливающих возможность развития симптомов саркоидоза в дебюте заболевания, военнослужащие были разделены на две группы: 1 группа (бессимптомный дебют саркоидоза) – 51 (78%) пациент и 2 группа (подострый дебют саркоидоза – наличие характерных симптомов в момент диагностики) – 14 (22%) пациентов. Обе группы статистически значимо не отличались по возрасту,  $p=0,581$ .

Статистический анализ проводился с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft). Параметрические данные оценивались с применением t-критерия Стьюдента, непараметрические – U-критерия Манна-Уитни. Анализ классификации проводили методом дискриминантного анализа. Статистическую значимость мощности дискриминантной функции оценивали при помощи критерия Лямбда Уилкса. Для каждой дискриминантной функции производилась оценка роли её составляющих при помощи сравнения матриц общих дисперсий и ковариаций с использованием F-критерия. Уровень значимости считали равным  $\leq 0,05$ . Непараметрические данные представлены в виде Me (10, 90 процентиля).

**Результаты.** Выборка включенных в обследование пациентов характеризовалась низкой активностью лабораторных параметров и редким отклонением показателей ФВД от возрастной и антропометрической нормы. Рентгенологически I стадия саркоидоза диагностировалась у 30 (46%) пациентов, II стадия – у 33 (51%) пациентов, III – у 2 (3%) пациентов. Внелегочные проявления были отмечены у 13 (20%) пациентов, синдром Лефгрена определялся у 3 (5%) военнослужащих. По данным анамнеза курили 62% военнослужащих. Проба Манту была оценена у 40 обследованных пациентов. Отрицательный результат пробы встречался в 73% случаях, положительный – у 25% пациентов, сомнительный – у одного военнослужащего (3%).

Среди параметров иммунного статуса в отношении первого кластера исследуемые группы различались по уровню СОЭ: 4 (10 и 90 процентиля: 2, 18) мм/ч и 11 (10 и 90 процентиля: 3, 22) мм/ч для 1 и 2 групп соответственно,  $p=0,0238$ . По параметрам второго и третьего кластера межгрупповые различия отсутствовали,  $p>0,05$ . Статистически значимые различия по показателям четвертого кластера были характерны для следующих параметров: IgM –  $0,99\pm 0,43$  г/л и  $1,38\pm 0,42$  г/л соответственно для 1 и 2 групп,  $p=0,0053$ ; IgG – 11,9 (10 и 90 процентиля: 8,8, 16,0) г/л и 13,6 (10 и 90 процентиля: 11,4, 19,0) г/л соответственно для 1 и 2 групп,  $p=0,0179$ ; CD20<sup>+</sup>B-Лф – 0,24 (10 и 90 процентиля: 0,09, 0,45) и 0,12 (10 и 90 процентиля: 0,05, 0,17) соответственно для 1 и 2 групп,  $p=0,0075$ .

Далее, с целью определения коэффициентов значимости параметров иммунограммы для данной выборки, была построена дискриминантная модель. На первом этапе производился выбор основных параметров для модели – 24 показателя иммунного статуса. Далее методом последовательного включения параметров в модель на основании значения F-статистики  $>1,0$  программой были отобраны 10 показателей, дающих наибольшие веса в общий итог модели.

Для исследуемых групп были вычислены линейные модели дискриминантных функций вида:

$$D_j = a_{j0} + b_{j1}x_1 + b_{j2}x_2 + \dots + b_{jk}x_p,$$

где D — линейная дискриминантная функция; j — индикатор группы,  $j = 1, \dots, k-1$ , k — количество групп;  $x_i$  — дискриминантные переменные; i — индикатор переменной,  $i = 1, \dots, p$ ; p — количество дискриминантных переменных;  $a_{j0}$  — константа;  $b_{ji}$  — коэффициент i-й дискриминантной переменной для j-й группы. Таким образом, были получены линейные функции для первой группы (бессимптомный дебют саркоидоза):

$$G_1 = 58.53 + 11.81 * IgM - 2.53 * (CD20^+B- Лф) + 4,91 * WBC + 1.6 * IgG + 0.08 * HCT_{стим} + 0,02 * ЦИК + 0,4 * IgA - 0.49 * (HLA-DR^+T - Лф) + 0.4 * (Фаг. активность) + 0,88 * (CD3^+T- Лф),$$

и для второй группы (подострый дебют заболевания):

$$G_2 = -72.98 + 14.19 * IgM - 17.14 * (CD20^+B- Лф) + 5.17 * WBC + 2.95 * IgG - 0.07 * HCT_{стим} + 0,2 * ЦИК - 1.55 * IgA - 0.68 * (HLA-DR^+T- Лф) + 0.47 * (Фаг. активность) + 0,99 * (CD3^+T- Лф).$$

Лямбда Уилкса полученной модели составила 0,4096,  $p=0,0083$ . Среди всех параметров статистически значимо оказывающие влияние на общий итог модели явились:  $CD20^+B-Лф$  ( $F=4,74$ ,  $p=0,04$ ),  $IgG$  ( $F=10,79$ ,  $p=0,0033$ ),  $HCT_{стим}$  ( $F=6,9$ ,  $p=0,0151$ ),  $ЦИК$  ( $F=7,25$ ,  $p=0,013$ ).

Предсказательная ценность полученной модели в отношении варианта дебюта саркоидоза составила 75% при чувствительности 96,2% и специфичности – 87,5%. AUROC составила 0,981.

**Выводы.** На основании результатов проведенного обследования выявлено, что течение саркоидоза у военнослужащих характеризуется невысокой активностью и малой специфичностью иммунологических параметров как в целом, так и в отношении варианта дебюта заболевания. Наибольшую прогностическую ценность продемонстрировали показатели, характеризующие В-клеточное звено иммунитета. Следовательно, В-клеточно-опосредованные реакции могут играть важную роль в иммунопатогенезе саркоидоза и определять клиническую выраженность его дебюта.

## Литература

1. Визель А.А. Саркоидоз: Монография // М.: Изд-во холдинг «Атмосфера» – 2010. – 381 с.
2. Kudryavtsev I., Serebriakova M., Starshinova A. et al. Imbalance in B Cell and T Follicular Helper Cell Subsets in Pulmonary Sarcoidosis // *Sci. Rep.* – 2020. – V 10. № 1. – P. 1059. DOI: 10.1038/s41598-020-57741-0.
3. Anne S., Abdellatif T., Séverine F. et al. Active Chronic Sarcoidosis Is Characterized by Increased Transitional Blood B Cells, Increased IL-10-producing Regulatory B Cells and High BAFF Levels // *PLoS. One.* – 2012. – V. 7. № 8. DOI: 10.1371/journal.pone.0043588.