

УДК 616-07-084:355.2

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ – УЧАСТНИКОВ СПЕЦОПЕРАЦИЙ

Зайцева Н.С.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: n.zaitseva@list.ru

Процесс становления хронического стресса в условиях воздействия экстремальных профессиональных факторов военной службы имеет в своей основе изменение основных тесно взаимодействующих гомеостатических систем: нервной, эндокринной и иммунной. Изменение параметров иммунной регуляции в системе врожденного и приобретенного иммунитета является косвенным отражением процессов дезадаптации всего организма в целом. В рамках диспансерного наблюдения выполнены анализ жалоб, анамнеза, данных медицинских карт, оценка иммунного статуса военнослужащих-офицеров: 1-я группа включала в себя военнослужащих – участников спецопераций (2017–2019 гг.), обследованных в динамике до и после командировки в районы со сложной оперативной обстановкой. Во 2-ю группу вошли 75 ветеранов боевых действий на территории Северного Кавказа (1994–2001 гг.), среди которых выделена подгруппа с доминирующим в отдаленном периоде наблюдения инфекционным синдромом. В иммунном статусе у военнослужащих – участников спецопераций в районах с неблагоприятной оперативной обстановкой были выявлены изменения функциональной активности Т- и В-лимфоцитов с нарушением процесса апоптоза и антигенпрезентирующей активности иммуноцитов, снижением физиологической иммуносупрессии. В отдаленные сроки наблюдения у ветеранов боевых действий клинические симптомы иммунной дисфункции сопровождались нарушением активности всех звеньев иммунного реагирования: регистрировались снижение количественного и функционального потенциала клеточного компонента адаптивного иммунитета с ослаблением физиологических супрессорных функций, а также угнетение активационного потенциала врожденного звена иммунной системы. Наблюдение за военнослужащими на разных сроках после воздействия выявило наличие разнонаправленных нарушений функционирования системы иммунной защиты. Оценка иммунного статуса в составе диспансерного обследования военнослужащих может играть ключевую роль в раннем выявлении иммунной дисфункции с последующей профилактикой формирования иммуноопосредованной патологии.

Ключевые слова: иммунитет, стресс, иммунодефицит, боевой стресс, профессиональный стресс, диспансеризация, иммунограмма.

THE IMPORTANCE OF IMMUNOLOGICAL SCREENING IN THE DISPENSARY EXAMINATION OF MILITARY PERSONNEL PARTICIPATING IN SPECIAL TASKS

Zaitseva N.S.¹

¹Rostov State Medical University Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: n.zaitseva@list.ru

The process of formation of chronic stress under the influence of extreme professional factors of military service is based on a change in the main closely interacting homeostatic systems: nervous, endocrine and immune. As part of the dispensary observation, the analysis of complaints, anamnesis, data from medical records, and the assessment of the immune status of military officers were performed: group 1 included military personnel who participated in special operations (2017–2019), examined in the dynamics before and after the trip. Group 2 included 75 veterans of military operations on the territory of the North Caucasus (1994–2001), among whom a subgroup with an infectious syndrome, dominant in the long-term period of observation, was identified. Changes in the functional activity of T and B lymphocytes with a violation of the process of apoptosis and antigen – presenting activity of immunocytes and a decrease in physiological immunosuppression were revealed in the immune status of military personnel- participants of the special operations in areas with a negative operational situation. During the long-term observation of combat veterans, clinical symptoms of immune dysfunction are accompanied by a violation of the activity of all parts of the immune response: a decrease in the quantitative and functional potential of the cellular component of adaptive immunity with a weakening of physiological suppressor functions, as well as inhibition of the activation potential of the innate link of the immune system are registered. Observation of military personnel at different periods after exposure to the trigger of combat occupational stress shows the presence of multidirectional violations of the functioning of immune defense systems.

Keywords: immunity, stress, immunodeficiency, combat stress, professional stress, clinical examination, immunogram.

Проблема медицинских последствий локальных войн в настоящее время вызывает серьезную озабоченность вследствие увеличения их частоты, выраженности и влияния на состояние здоровья большого контингента лиц – ветеранов боевых действий [1]. По результатам различных наблюдений за ветеранами боевых действий, более чем у 80% выявляются снижение уровня адаптационного потенциала и даже срыв адаптации, клинически проявляющиеся развитием коморбидной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации [2, 3]. Структурно-функциональное взаимодействие трех гомеостатических систем (нервной, эндокринной, иммунной) предполагает, что изменения состояния одной из них неизбежно отражают дисфункции остальных. В процессе реализации своих гомеостатических свойств иммунная система в той или иной степени вовлечена в совокупность ответных реакций на хронический психологический стресс, к которым, без сомнения, относится участие военнослужащих в военных конфликтах [4]. Адаптивные реакции при воздействии экстремального фактора всегда чрезмерны, что, соответственно, может приводить не только к приспособительным, но и к патологическим трансформациям [5, 6]. Этим обусловлена необходимость внедрения современных доклинических методов диагностики и профилактики основных факторов риска коморбидной патологии и иммунной дисфункции [7].

Цель исследования: клиничко-лабораторная диагностика иммунной дисфункции у военнослужащих – участников спецопераций.

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании выполнен анализ жалоб, анамнеза, данных медицинских карт, текущего клиничко-лабораторного обследования, включающего оценку иммунного статуса, двух групп военнослужащих-офицеров с разными сроками участия в спецоперациях и боевых действиях. 1-я группа включала в себя военнослужащих – участников спецопераций (служба в зонах с неблагоприятной оперативной обстановкой продолжительностью 3–6 месяцев в 2017–2019 гг.) (n=37, средний возраст $37,3 \pm 4,8$ года), обследованных в динамике до и после командировки; группу контроля составили практически здоровые доноры (n=37, средний возраст $29,8 \pm 5,3$ года). Во 2-ю группу вошли 75 ветеранов боевых действий на территории Северного Кавказа (1994–2001 гг.), офицеров в отставке, у которых в период боевых действий впервые была диагностирована артериальная гипертензия (средний возраст $58,8 \pm 2,46$ года, продолжительность артериальной гипертензии $15,2 \pm 2,7$ года). В этой группе наблюдения выделена подгруппа с доминирующим в отдаленном периоде наблюдения инфекционным синдромом: осложненное течение ОРЗ, требующее применения антибиотикотерапии, хроническая персистирующая герпесвирусная инфекция, обострения хронических инфекционных процессов с осложненным течением и частыми обострениями,

Добавлено примечание ([C1]): респонденты?

что расценивалось как проявление вторичного иммунодефицитного состояния (группа – ветераны боевых действий с ВИДС: n=38, средний возраст 61,1±3,2 года). Группу контроля составили военнослужащие – офицеры в отставке, страдающие артериальной гипертензией, не участвовавшие в вооруженном конфликте (n=35, средний возраст 57,2±4,3 года; длительность артериальной гипертензии 14,6±2,9 года).

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Забор крови из вены выполнялся строго натощак в отсутствие обострения инфекционных и соматических заболеваний. Состояние основных звеньев иммунной системы изучали по экспрессии CD3+, CD4+, CD16+, CD19+ методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами (метод проточной цитофлюориметрии, Cytomics FC 500, Becton Dickinson, USA). Состояние моноцитарно-макрофагального звена изучали по количеству моноцитов (CD14+), несущих на своей поверхности активационный маркер HLADR+ на моноцитах. Содержание основных классов иммуноглобулинов сыворотки крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом их преципитации в растворе полиэтиленгликоля. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного пакета STATISTICA 12 (StatSoft InC., США). Количественные значения параметров представлены в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) и обозначены как Me [LQ; UQ]. Анализ изменений медиан в группах осуществляли с помощью теста Манна–Уитни. Средние уровни в группах сравнивались с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Изменения признавались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдение за военнослужащими – участниками спецопераций в 27% случаев позволило выявить манифестацию инфекционных синдромов в течение полугода после возвращения из командировок в районы с неблагоприятной оперативной обстановкой: появление герпетических высыпаний (у 9 пациентов), острые респираторные заболевания затяжного характера (у 10), обострение очагов хронической инфекции (у 5), инфекционные поражения кожи (у 2), пневмония (у 1).

Анализ параметров, характеризующих функциональное состояние иммунной системы по возвращении из командировок в районы с неблагоприятной оперативной обстановкой, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Параметры иммунного статуса у военнослужащих – участников спецопераций в районах с неблагоприятной оперативной обстановкой

Показатель	Участники спецопераций	Контроль
CD3 ⁺ (%)	72,5 [70; 75]	68 [66; 72]
CD3 ⁺ HLADR ⁺ (%)	3,2 [2,8; 3,5] *	8 [7,8; 8,3]
CD3 ⁺ CD95 ⁺ (%)	1,8 [1,6; 2,1] *	3,5 [2,9; 3,9]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	42,5 [40; 44,6]	40,5 [38;43,2]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 (%)	1,05 [0,8; 1,3] *	2,4 [2,1; 2,65]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	28 [25; 31]	25,5 [23; 27]
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLADR ⁺ (%)	2,8 [2,6; 3,3] *	1,1±0,6
CD3 ⁺ CD 8 ⁺ Gr ⁺ (%)	25 [20; 28] *	10[7;13]
CD16 ⁺ (%)	10 [9,2; 11,8]	12 [10;13]
CD 16 ⁺ Gr ⁺ (%)	8 [6,9; 10,1]	10 [8;11]
CD14 ⁺ HLADR ⁺ (%)	59 [55;67] *	83[75; 92]
CD19 ⁺ (%)	6,5 [5; 8] *	14,5 [12; 16]
IgA (г/л)	1,6 [1,2;1,8]	2,0[1,5; 2,2]
IgM (г/л)	1,1 [0,9;1,3]	1[0,8;1,3]
IgG (г/л)	12,2 [9,3;13,1]	13,1[12;13,9]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

При оценке Т-клеточного звена иммунной системы у военнослужащих – участников спецопераций в районах с неблагоприятной оперативной обстановкой регистрировались статистически достоверное усиление процессов поздней активации Т-лимфоцитарного пула и нарушение процессов апоптоза по сравнению с результатами обследования контрольной группы практически здоровых доноров. Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов выявил значительное повышение экспрессии ранних и поздних активационных маркеров CD8⁺ популяции, что свидетельствовало об усилении цитолитического потенциала этих

клеток в основной группе наблюдения. Также было отмечено достоверное снижение циркуляции в периферической крови CD4⁺CD25⁺Foxp3, выполняющих иммунорегуляторную функцию. Уменьшение антигенпрезентирующей функции моноцитов формировалось за счет снижения экспрессии поздних активационных маркеров (CD14⁺HLADR⁺). В гуморальном звене было установлено значительное снижение в периферической крови относительного содержания В-лимфоцитов при сохранении их антителпродуцирующей функции.

Таким образом, в иммунном статусе у военнослужащих – участников спецопераций в районах с неблагоприятной оперативной обстановкой выявлялись изменения функциональной активности как Т-, так и В-звеньев адаптивного иммунитета, что подтверждалось нарушением процесса апоптоза и усилением позднего активационного потенциала общей популяции Т-клеток и их эффекторной субпопуляции, уменьшением относительного количества В-лимфоцитов и CD4⁺CD25⁺Foxp3-лимфоцитов, обеспечивающих иммуносупрессию. Снижение в периферической крови количества моноцитов, экспрессирующих HLADR⁺, характеризовало адаптационный резерв факторов врожденного иммунитета и требовало дальнейшего более подробного изучения в свете новых научных знаний в этой области [6, 8, 9].

Второй этап научно-исследовательского скрининга проводился среди ветеранов боевых действий на территории Северного Кавказа (1994–2001 гг.), офицеров в отставке, у которых в период боевых действий впервые была диагностирована артериальная гипертензия. Согласно собственным исследованиям, результаты которых были опубликованы ранее [3], у 45% военнослужащих – ветеранов боевых действий на территории Северного Кавказа (1994–2001 гг.) в отдаленном периоде наблюдения формируется хроническая иммуноопосредованная патология: очаги хронических инфекций, аллергозаболевания, онкопатология. Среди инфекционных заболеваний регистрировались следующие состояния: осложненное течение ОРЗ, требующее применения антибиотикотерапии; хроническая персистирующая герпесвирусная инфекция; обострения хронических инфекционных процессов с осложненным течением и частыми обострениями с необходимостью обращения за стационарной медицинской помощью. Все вышеперечисленные состояния свидетельствовали о развитии синдрома вторичного иммунодефицита у комбатантов.

На данном этапе оценка иммунного статуса проводилась у ветеранов боевых действий при наличии проявлений вторичного иммунодефицитного состояния (n=38). Детальный анализ результатов иммунологического обследования у пациентов этой группы выявил следующие варианты изменений иммунного статуса: нарушение в Т-клеточном звене – 12 пациентов; нарушение содержания и цитолитической активности НК-клеток – 5 пациентов; нарушения в гуморальном звене (содержание В-лимфоцитов, основных классов

иммуноглобулинов) – 3 пациента; нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов – 14 пациентов; нарушения активности нескольких звеньев иммунной системы – 2 пациента; у 2 пациентов клинические проявления иммунной дисфункции не были подтверждены изменениями лабораторных параметров.

Таблица 2

Параметры иммунного статуса у военнослужащих – участников боевых действий спецопераций в отдаленном периоде наблюдения

Показатель	Комбатанты с ВИДС	Контрольная группа
CD 3+ (%)	64,4 [62;69,5] *	75,4 [72;77,8]
CD3+HLADR+ (%)	6,8 [5,5;7,1]	5,6 [4,9; 6,3]
CD3+CD95+ (%)	4,6 [4,1;4,9] *	2,25[1,9;2,45]
CD3+CD4+ (%)	35,5 [33; 38] *	46,9 [42; 51]
CD3+CD4+CD25+Foxp3+(%)	1,05 [0,8; 1,3] *	2,4 [2,1; 2,65]
CD3+CD8+ (%)	27 [24;29]	21,8[20;24]
CD3+CD8+Gr+ (%)	21,2 [18;23,8] *	10,6[8,3;14,1]
CD3+CD8+HLADR+ (%)	6,8 [6,1;7,5] *	3,4 [2,6;4,1]
CD16+ (%)	12 [7;18]	12,1[7;16]
CD16+Gr+ (%)	3 [1,2;6] *	10,2 [8; 12]
CD14+HLADR+ (%)	51,27 [49,5;62,6] *	85[72;89]
CD19+ (%)	12 [10;15]	9[6;12]
IgA (г/л)	2,1 [1,8;2,4] *	1,3[1,0;1,5]
IgM (г/л)	1[0,8;1,3]	1,2[0,9;1,4]
IgG (г/л)	13,1[12;13,9]	11,5[9;12,6]

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой.

В иммунном статусе у обследуемых ветеранов боевых действий с клиническими проявлениями вторичного иммунодефицитного состояния (табл. 2) выявлено снижение относительного содержания общей популяции и субпопуляций Т-лимфоцитов в периферической крови. Отмечена значительная активация апоптотической активности CD3+. Также у ветеранов боевых действий с клиническими проявлениями вторичного иммунодефицита отмечается ослабление супрессорной активности CD3+CD4+CD25+Foxp3+. Цитолитический потенциал CD8+ усиливался за счет активации гранзимпродуцирующей функции и увеличения экспрессии поздних активационных маркеров. Литическая активность

CD16+ клеток и антигенпрезентирующая функция лимфоцитов были угнетены. Документированы незначительное увеличение относительного числа В-лимфоцитов и повышение количества IgA.

Таким образом, у ветеранов боевых действий в отдаленном периоде последствий боевого стресса отмечались клинические симптомы иммунной дисфункции (частые инфекционные заболевания затяжного течения с осложнениями, обострение хронических инфекций), которые сопровождаются нарушением функционирования иммунокомпетентных клеток: регистрируются угнетение активности клеточного звена адаптивного иммунного ответа в виде снижения как количества клеток, так и синтеза маркеров их функциональной активности. Также отмечены ослабление естественного супрессорного потенциала регуляторных Т-лимфоцитов и угнетение активности врожденного звена иммунитета.

Заключение

Проблема сохранения здоровья и профессиональной работоспособности военнослужащих остается на сегодняшний день одной из актуальных. Экстремальный характер профессиональной деятельности обуславливает необходимость и практическую значимость систематического изучения влияния стрессорных факторов на организм человека и выявления ранних маркеров дезинтеграции деятельности основных гомеостатических систем организма. Проведенное исследование было посвящено диспансерному обследованию ветеранов боевых действий. По результатам иммунологического обследования военнослужащих – участников спецопераций и боевых действий в различные сроки после воздействия экстремальных профессиональных факторов выявлены разнонаправленные нарушения иммунного статуса с вовлечением всех этапов и звеньев иммунологического распознавания и реагирования. Расширение программы диспансеризации военнослужащих – участников спецопераций методами иммунологического анализа позволит персонализированно выявлять имеющуюся иммунную дисфункцию и рекомендовать соответствующие методы иммунореабилитации.

Список литературы

1. Агафонов В.А., Одегова Т.В., Чичадеева Л.Л., Стародубцева О.Л. Комплексная реабилитация участников боевых действий и контртеррористических операций // Госпитальная медицина. 2013. № 9 (10). С. 33–34.
2. Пыркова К.В. Особенности психосоциального и медицинского статуса ветеранов боевых действий с разной степенью выраженности посттравматических стрессовых

нарушений // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20325> (дата обращения: 30.09.2022).

3. Зайцева Н.С., Багмет А.Д., Кокоев В.Г., Попов А.В. Нозологическая характеристика коморбидной патологии у ветеранов боевых действий // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30343> (дата обращения: 30.09.2022).

4. Караяни А.Г., Утлик Э.П. Саморегуляция функциональных состояний в боевой обстановке // Психопедагогика в правоохранительных органах. 2018. № 3 (74). С. 5–9. DOI: 10.24411/1999-6241-2018-13001.

5. Максумова Н.В. Оценка вегетативного тонуса и уровня адаптации на основании комплексного анализа показателей вариабельности ритма сердца // Практическая медицина. 2015. № 3 (88). С. 46–51.

6. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Уразмамбетов Р.Т., Чеботов С.А. Характеристика параметров врожденного и приобретенного иммунного ответа в период адаптации к обучению в медицинском вузе // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 5. С. 1191–1196. DOI: 10.15789/1563-0625-COT-2393.

7. Горячева А.А., Шлягер Е.В. Оценка факторов кардиоваскулярного риска у ветеранов локальных вооруженных конфликтов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2018. Т. 17, № 3. С. 42–47.

8. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.

9. Liu J.J., Buisman-Pijlman F., Hutchinson M.R. Toll-like receptor 4: innate immune regulator of neuroimmune and neuroendocrine interactions in stress and major depressive disorder. *Frontiers in Neuroscience*. 2014. № 8. С. 1–15. DOI: 10.3389/fnins.2014.00309.