

DOI: 10.26693/jmbs05.01.299

УДК 612.017.1–085

*Жданюк Ю. И., Такташов Г. С., Гомозова Е. А.,
Грона Н. В., Супрун А. А.*

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВТОРИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ЖИТЕЛЕЙ ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ, ВЫНУЖДЕННО ПЕРЕСЕЛЕННЫХ ИЗ ЗОНЫ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

zhdan.yury@gmail.com

В обследовании приняли участие 57 человек (36 женщин и 21 мужчина в возрасте от 29 до 56 лет), переселенных из зоны проведения АТО в Донецкой области, обратившиеся к врачу – клиническому иммунологу с симптомами заболеваний, которые начали проявляться после перенесенного стресса из-за пребывания в зоне военных действий в период с лета 2014 до весны 2015 года. Больные жаловались на частые рецидивирующие респираторные заболевания и болезни ЛОР-органов, пиогенные поражения кожи, длительное рецидивирующее течение герпетической инфекции, лимфоаденопатию, длительную лихорадку неясного генеза, их беспокоили синдром хронической усталости, признаки нарушений функций центральной нервной системы.

Длительность симптомов – 1–3 года, до начала военных действий подобные симптомы не беспокоили. Всем больным было проведено иммунологическое обследование с определением субпопуляций лимфоцитов и всех фракций иммуноглобулинов. У всех больных выявлено достоверное ($P < 0,05$) по сравнению с нормальными показателями снижение Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и натуральных киллеров (CD16+). Снижение CD3+ и CD4+ было особенно выраженным у больных с часто рецидивирующими (3–6 раз в год) вирусными инфекциями (18 больных), но разница с показателями в общей группе пациентов была статистически недостоверной ($P > 0,05$). У пациентов с пиодермиями и рецидивирующими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов (27 боль-

ных) также отмечалось снижение В-лимфоцитов (CD20+), однако по сравнению с остальными пациентами это снижение было статистически недостоверным ($P > 0,05$). Уровни иммуноглобулинов классов М, А, G у больных изменялись в зависимости от стадий воспалительного процесса и нормализовались при ремиссии. При этом достоверным ($P < 0,01$) было только повышение иммуноглобулина М в острый период.

Снижение Т-клеточного иммунитета чаще приводило к развитию рецидивирующих вирусных инфекций, а В-клеточного (гуморального) иммунитета – к развитию хронических пиогенных (бактериальных, кокковых) воспалительных заболеваний кожи и слизистых ЛОР-органов.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, вынужденно переселенные жители.

Связь работы с научными программами, планами и темами. Работа выполнена по инициативному плану.

Введение. Военные действия в зоне проведения антитеррористической операции (АТО) на юго-востоке Украины и возникшие в их результате политические, экономические и социальные последствия крайне негативно отразились на состоянии здоровья жителей Донецкой области. Особенно пострадали люди, оказавшиеся непосредственно в зоне боевых действий, вынужденные покинуть свое место жительства и переселиться на территорию, контролируемую законной украинской властью. Лидируют по количеству переселенцев

Донецкая, Луганская, Запорожская, Харьковская, Киевская и Днепропетровская области. По состоянию на 11 сентября 2018 года в Украине на учете находились 1 млн. 592 тыс. 430 внутренних переселенцев из Донбасса и Крыма. Военные действия и вынужденный переезд ассоциирован для многих из них с рядом психотравмирующих событий.

У вынужденно переселенных лиц, подвергшихся длительному стрессу, развились различные заболевания. Наиболее часто отмечены расстройства нервной системы и желудочно-кишечного тракта, эндокринные нарушения, гипертоническая болезнь. Среди всех негативных последствий стрессорного воздействия обстоятельств вооруженного конфликта на востоке Украины и последующей вынужденной эвакуации следует особо выделить развитие вторичного иммунодефицита (ВИД). У части пациентов стрессорная иммунная недостаточность протекает в латентном субклиническом виде, имеет обратимый характер и компенсируется после реабилитационных мероприятий. В то же время, значительная часть пациентов отмечает стойкие декомпенсированные нарушения иммунной системы с развитием патологических явлений, которые требуют не только проведения лечения у врачей различного профиля, но и обязательно иммунокоррекции, что вынуждает их обращаться к специалисту – клиническому иммунологу [1, 2].

Цель исследования. Изучить и проанализировать нарушение функции иммунной системы и клинические проявления ВИД у лиц, подвергшихся длительному стрессу во время проведения военных действий и вынужденной эвакуации из зоны проведения АТО в Донецкой области.

Материал и методы исследования. Обследованы 57 человек (36 женщин и 21 мужчина в возрасте от 29 до 56 лет), переселенных из зоны проведения АТО в Донецкой области, обратившиеся к врачу – клиническому иммунологу с симптомами заболеваний, которые начали проявляться после перенесенного стресса из-за пребывания в зоне военных действий в период с лета 2014 до весны 2015 года.

Больные жаловались на:

- частые рецидивирующие респираторные заболевания,
- болезни ЛОР-органов (особенно придаточных пазух носа),
- пиогенные поражения кожи (фурункулез, стрепто- и стафилодермию),
- рецидивирующее, длительное течение герпетической инфекции (вызываемой *Herpes simplex 1* и *2* типов),
- лимфоаденопатию,
- длительную (до нескольких месяцев) лихорадку неясного генеза,

- проявления синдрома хронической усталости.

Все больные имели признаки нарушений функции центральной нервной системы: чувство тревожности, депрессию, снижение работоспособности и когнитивных функций, головные боли различной интенсивности и продолжительности, нарушение сна, у некоторых – бессонница, снижение памяти и концентрации внимания. Длительность симптомов – 1–3 года, до начала военных действий подобные симптомы не беспокоили. Течение заболеваний преимущественно упорное, длительное, часто рефрактерное к проводимой антибактериальной и противовирусной терапии; нервно-психические расстройства имели тенденцию к прогрессированию.

Для подтверждения диагноза иммунодефицита всем больным было проведено иммунологическое обследование с определением субпопуляций лимфоцитов и всех фракций иммуноглобулинов. В качестве нормы были использованы показатели ранее обследованных 42 здоровых лиц.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований (2000) с поправками (2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие на сбор и обработку результатов исследований было получено у каждого пациента и приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с применением пакета прикладных программ "MedStat". Учитывая, что характер распределения полученных данных был близок к нормальному, при их оценке использовались параметрические критерии, при этом статистически достоверными считались различия при $P < 0,05$.

Результаты исследования. В результате проведенных исследований у всех больных выявлено достоверное ($P < 0,05$) по сравнению с нормальными показателями снижение Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+), а также натуральных киллеров (CD16+) (табл. 1).

Снижение CD3+ и CD4+ было особенно выраженным у больных с часто рецидивирующими (3–6 раз в год) вирусными инфекциями (18 больных), но разница с показателями в общей группе пациентов была статистически недостоверной (табл. 2).

У пациентов с пиодермиями и рецидивирующими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов (27 больных) также отмечалось снижение

В–лимфоцитов (CD20+), однако по сравнению с остальными пациентами это снижение было статистически недостоверным ($P>0,05$).

Среди больных с острым периодом воспалительных процессов (29 человек) уровень иммуноглобулина класса М был достоверно ($P<0,01$) повышен по сравнению с нормой. После проведенного лечения у них и у больных в стадии ремиссии уровень иммуноглобулина М не превышал нормальных показателей. Уровни иммуноглобулинов G и A колебались в зависимости от стадии и остроты воспаления, однако в общей группе изменения их были недостоверными (табл. 3).

Обсуждение полученных результатов. Как видно из результатов проведенных исследований, лабораторно более значимым и клинически более манифестным было достоверное ($P<0,05$) снижение Т–клеточного иммунитета, который наблюдался у всех пациентов. В–клеточный иммунодефицит был менее выраженным, статистически недостоверным ($P>0,05$) и отмечался только у 47,4 %, при этом степень снижения его лабораторных показателей была значительно меньше, чем Т–клеточного.

Результаты клинических наблюдений и лабораторных анализов свидетельствуют о том, что снижение Т–клеточного иммунитета чаще приводило к развитию рецидивирующих вирусных инфекций, а В–клеточного (гуморального) иммунитета – к развитию хронических пиогенных (бактериальных, кокковых) воспалительных заболеваний кожи и слизистых ЛОР–органов.

Следует отметить, что синдром хронической усталости в настоящее время рассматривается как один из вариантов клинических проявлений нейротропных вирусных инфекций, вызванных нейротропными герпес–вирусами, в первую очередь, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр и герпес–вирусом 6 типа [3, 4]. Учитывая, что Т–клеточный иммунодефицит приводит к активации хронических вирусных инфекций, можно считать, что у части пациентов – вынужденных переселенцев синдром хронической усталости развился вследствие активации и патогенного воздействия нейротропных вирусов на фоне установленного Т–клеточного иммунодефи-

Таблица 1 – Изменение показателей иммунитета у лиц, переселенных из зоны АТО

Показатели иммунитета	Единицы измерения	Пациенты, переселенные из зоны АТО (57 человек)	Здоровые лица (42 человека)	Достоверность различий
Т–лимфоциты (CD3+)	%	58 ± 8,4	74 ± 6,2	$P<0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	1,2 ± 0,26	1,8 ± 0,16	$P<0,05$
Т–хелперы (CD4+)	%	28 ± 5,2	45 ± 6,4	$P<0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,7 ± 0,18	1,2 ± 0,11	$P<0,05$
Натуральные Киллерные клетки (CD16+)	%	8 ± 2,6	14 ± 4,3	$P<0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,26 ± 0,07	0,38 ± 0,09	$P<0,05$
В–лимфоциты (CD20+)	%	11 ± 2,4	16 ± 3,2	$P>0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,24 ± 0,08	0,34 ± 0,07	$P>0,05$

Таблица 2 – Изменение показателей иммунитета у больных, переселенных из зоны АТО, с часто рецидивирующими вирусными инфекциями

Показатели иммунитета	Единицы измерения	Пациенты с рецидивирующими вирусными инфекциями (18 человек)	Общая группа пациентов, переселенных из зоны АТО (57 человек)	Достоверность различий
Т–лимфоциты (CD3+)	%	52 ± 6,7	58 ± 8,4	$P>0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,9 ± 0,31	1,2 ± 0,26	$P>0,05$
Т–хелперы (CD4+)	%	27 ± 4,6	28 ± 5,2	$P>0,05$
	$\times 10^9/\text{л}$	0,5 ± 0,14	0,7 ± 0,18	$P>0,05$

Таблица 3 – Уровни фракций иммуноглобулинов у пациентов, переселенных из зоны АТО, в острый период заболевания

Уровень иммуноглобулинов	Пациенты в острый период воспаления (29 человек)	Здоровые лица (42 человека)	Достоверность различий
Имуноглобулин М, г/л	3,9 ± 0,83	1,8 ± 0,42	$P<0,01$
Имуноглобулин А, г/л	2,8 ± 0,41	2,2 ± 0,34	$P>0,05$
Имуноглобулин G, г/л	16,1 ± 2,62	12,2 ± 3,62	$P>0,05$

цита. Детальное изучение именно этого явления целью представленной работы не являлось и ему будет посвящено отдельное исследование.

Выводы

1. У лиц, переселенных из зоны проведения АТО в Донецкой области, отмечались клинические и иммунологические признаки ВИД, развившегося вследствие стрессорного воздействия обстоятельств вооруженного конфликта на юго–востоке Украины и вынужденного переселения.
2. У всех больных отмечено достоверное ($P<0,05$) снижение показателей Т–клеточного иммунитета: Т–лимфоцитов (CD3+), Т–хелперов (CD4+), натуральных киллеров (CD16+),

- У 47,4 % пацієнтів виявлено також зниження В-лімфоцитів (CD20+), которое было статистически недостоверным ($P > 0,05$).
- Уровни иммуноглобулинов классов М, А, G у больных подвергались изменениям в зависимости от стадий воспалительного процесса и нормализовались при ремиссии. При этом достоверным ($P < 0,01$) было только повышение иммуноглобулина М в острый период.
- Снижение Т-клеточного иммунитета чаще приводило к развитию рецидивирующих вирусных

инфекций, а В-клеточного (гуморального) иммунитета – к развитию хронических пиогенных (бактериальных, кокковых) воспалительных заболеваний кожи и слизистых ЛОР-органов.

Перспективы дальнейших исследований.

Учитывая актуальность изучения нарушений психосоматического состояния и необходимость лечения и реабилитации лиц, подвергшихся воздействию патогенных факторов в условиях военных действий на юго-востоке Украины, научные исследования в этом направлении будут продолжены.

References

- Johnstone SE, Baylin SB. Stress and the epigenetic landscape: a link to the pathobiology of human diseases? *Nat Rev Genet.* 2010; 11: 806–12. PMID: 20921961. PMCID: PMC3148009. doi: 10.1038/nrg2881
- Rentscher KE, Carroll JE, Repetti RL, Cole SW, Reynolds BM, Robles TF. Chronic stress exposure and daily stress appraisals relate to biological aging marker. *Psychoneuroendocrinology.* 2018; 7(102): 139–48. PMID: 30557761. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.12.006
- Caserta MT. Human Herpesvirus 6 Infection of the Central Nervous System. *Curr Infect Dis Rep.* 2004; 6(4): 316–21. PMID: 15265461. doi: 10.1007/s11908-004-0054-x
- Shymkiv OD. Gerpetychne urazhennya nervovoyi systemy [Herpetic lesions of the nervous system]. *Zdorov'ya Ukrainy.* 2018; 11–12: 28–30. [Ukrainian]

УДК 612.017.1–085

КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ У МЕШКАНЦІВ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ, ВИМУШЕНО ПЕРЕМІЩЕНИХ ІЗ ЗОНИ ВІЙСЬКОВИХ ДІЙ

Жданюк Ю. І., Такташов Г. С., Гомозова О. А., Грона Н. В., Супрун О. О.

Резюме. В дослідженні прийняли участь 57 осіб (36 жінок і 21 чоловік у віці від 29 до 56 років), переміщених із зони проведення АТО в Донецькій області, звернувшись до лікаря – клінічного імунолога з симптомами захворювань, які почали проявлятися після перенесеного стресу внаслідок перебування в зоні військових дій в період з літа 2014 до весни 2015 року. Хворі скаржились на часті рецидивуючі респіраторні захворювання і хвороби ЛОР-органів, піогенні ураження шкіри, тривалий рецидивуючий перебіг герпетичної інфекції, лімфоаденопатію, тривалу лихоманку неясного генезу, їх непокоїли синдром хронічної втоми, ознаки порушень функцій центральної нервової системи. Тривалість симптомів – 1–3 роки, до початку військових дій подібні симптоми не турбували. Усім хворим було проведено імунологічне обстеження з визначенням субпопуляцій лімфоцитів і усіх фракцій імуноглобулінів. В усіх хворих виявлено вірогідне ($P < 0,05$) із зрівнянням з нормальними показниками зниження Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів (CD4+) і натуральних кілерів (CD16+). Зниження CD3+ і CD4+ було особливо вираженим у хворих з часто рецидивуючими (3–6 раз на рік) вірусними інфекціями (18 хворих), але різниця з показниками в загальній групі пацієнтів була статистично невірогідною ($P > 0,05$). У пацієнтів с піодерміями і рецидивуючими запальними захворюваннями ЛОР-органів (27 хворих) також відмічалось зниження В-лімфоцитів (CD20+), однак із зрівнянням з рештою пацієнтів це зниження було статистично невірогідним ($P > 0,05$). Рівні імуноглобулінів класів М, А, G у хворих змінювались в залежності від стадій запального процесу і нормалізувались при ремісії. При цьому вірогідним ($P < 0,01$) було тільки підвищення імуноглобуліну М у гострий період. Зниження Т-клітинного імунітету частіше приводило до розвитку рецидивуючих вірусних інфекцій, а В-клітинного (гуморального) імунітету – до розвитку хронічних піогенних (бактеріальних, коккових) запальних захворювань шкіри і слизових ЛОР-органів.

Ключові слова: вторинний імунодефіцит, вимушено переміщені мешканці.

UDC 612.017.1–085

Clinical and Immunological Features of Secondary Immunodeficiency in the Forced Inhabitants of Donetsk Region Displaced from the Military Operations Area
Zhdanyuk Yu., Taktashov G., Gomozyova E., Grona N., Suprun A.

Abstract. The purpose of the study was to analyze the impaired function of the immune system and the clinical manifestations of secondary immunodeficiency in people exposed to prolonged stress during the hostilities and forced evacuation from the Anti-Terrorist Operation Zone in the Donetsk region.

Material and methods. 57 people (36 women and 21 men aged from 29 to 56 years) displaced from the anti-terrorist operation zone in Donetsk region were observed and examined when they came to the doctor, a clinical immunologist, with the symptoms of the diseases that began to appear after the stress due to their stay in the war zone from the summer of 2014 to the spring of 2015.

Results and discussion. The patients were bothered by frequent recurrent respiratory diseases and otorhinolaryngical disorders, pyogenic skin lesions, a long recurrent course of herpes infection, lymphadenopathy, and prolonged fever of unknown origin, chronic fatigue syndrome and the signs of impaired central nervous system function. The duration of the symptoms lasted from 1 to 3 years. These symptoms didn't bother them before the outbreak of war acts. All patients underwent immunological examination with the determination of subpopulations of lymphocytes and all fractions of immunoglobulins. All patients showed a significant ($P < 0.05$) decrease in comparison with normal values of T-lymphocytes (CD3+), T-helpers (CD4+) and natural killers (CD16+). The decrease in CD3+ and CD4+ was especially pronounced in the patients with frequently recurring (3–6 times a year) viral infections (18 patients), but the difference with the indicators in the general group of patients was statistically unreliable ($P > 0.05$). The patients with pyoderma and recurrent inflammatory diseases of otorhinolaryngical organs (27 patients) also showed a decrease in B-lymphocytes (CD20+). However, compared with other patients, this decrease was statistically unreliable ($P > 0.05$). The levels of immunoglobulins of classes M, A, G in the patients changed depending on the stages of the inflammatory process and normalized in remission. At the same time, only an increase in immunoglobulin M in the acute period was significant ($P < 0.01$). Decreased T-cell immunity often led to the development of recurrent viral infections, and B-cell (humoral) immunity led to the development of chronic pyogenic (bacterial, coccal) inflammatory diseases of the skin and mucous of otorhinolaryngical organs.

Conclusion. Taking into account the relevance of studying psychosomatic disorders and the need for treatment and rehabilitation of people exposed to pathogenic factors in the conditions of Anti-Terrorist Operation in southeastern Ukraine, the research in this direction will be continued.

Keywords: secondary immunodeficiency, forced displaced inhabitants.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування