



ORIGINAL ARTICLE

Prediction of Disadaptation Disorders in Terms of the Immune Status

Blinov V.V., Bogomolov A.V., Dlusskaya I.G.*

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Russian Ministry of Defense, Moscow, 127083, Russia

*E-Mail: gniiivm-d@yandex.ru

Received March 12, 2016

The aim of the study is to enable rapid development of forecasting human disadaptation disorders caused by stress factors change living conditions. The developed method allows for the values of salivary immunoglobulin A, ceruloplasmin and proportion of lymphocytes in the blood leukocyte formula to recognize nosological class of diseases which are based on the failure of adaptation processes. Application of the method allows early adaptation period to identify individuals with poor adaptive skills and to predict the likely nosological form disadaptation disorders, which are essential for effective preventive measures.

Key words: adaptive potential, adaptive physiology, disadaptation disorders, immune status, personalized medicine

Среди социо-профессиональных групп рабочих существенное место занимают представители профессий, требующих резкой смены условий жизнедеятельности. Установлено, что до 35% рабочих неспособны в приемлемые сроки адаптироваться к изменившимся условиям жизнедеятельности, что приводит к увеличению выраженности дезадаптационных расстройств, обусловленных низкими адаптационными возможностями организма, не позволяющими адекватно реагировать на стресс-факторы резкой смены условий жизнедеятельности (Ushakov *et al.*, 2011, Ushakov *et al.*, 2013). Такие рабочие по состоянию здоровья, как правило, нуждаются в освобождении от исполнения служебных обязанностей и стационарном лечении, что, в свою очередь, повышает нагрузку на других рабочих, снижая адаптационные возможности их организма (Kukushkin, Bogomolov, 2001).

В соответствии с положениями классической теории адаптации изменения иммунной системы, как основной составляющей защитных сил организма, отражают наиболее общие закономерности процесса адаптации и, следовательно, могут служить как критериями его эффективности, так и критериями диагностики донозологических состояний (Rasmusson *et al.*, 2010, Ushakov *et al.*, 2014). Негативное изменение показателей иммунного статуса является интегральным индикатором несоответствия индивидуального адаптационного потенциала человека воздействию комплексу стресс-факторов резкой смены условий жизнедеятельности (Ushakov, Bogomolov, 2014).

Несмотря на большое количество работ, рассматривающих вторичные иммунодефицитные состояния как основное звено в патогенезе распространенных заболеваний и свидетельствующих об эффективности иммунокорректирующих мероприятий в их профилактике, динамика иммунного статуса в процессе адаптации человека к резкой смене условий жизнедеятельности и взаимосвязь изменений иммунной системы с развитием дезадаптационных расстройств остаются недостаточно изученными.

Вышеизложенное послужило основанием для разработки метода прогноза развития дезадаптации, основанного на оценке динамики иммунного статуса с использованием лабораторных методов, возможных для использования в поликлинических условиях.

MATERIALS AND METHODS

Проведённое исследование состояло из двух частей.

Первая часть заключалась в проведении исследования динамики иммунного статуса и заболеваемости рабочих-вахтовиков в течение 16 месяцев вахты. В этой части исследования было проведено обследование 150 рабочих-водителей (средний возраст $19 \pm 0,6$ лет). Обследование состояло из шести этапов (по сезонам года). На первом (14 сутки после прибытия к месту работы) и последующих пяти этапах: зима 1 года работы (с декабря по февраль включительно), весна (март - май), лето (июнь - август), осень (сентябрь - ноябрь), зима 2 года работы (декабрь - февраль) определялась структура и динамика заболеваемости (количество случаев и

длительность заболеваний на протяжении изучаемого периода, трудопотери, наличие заболевания во время групповых острых респираторных заболеваний, их клиническая форма и степень тяжести). В конце каждого этапа проводилась оценка адаптационной реакции по Л.Х. Гаркави, определялся комплекс показателей иммунного статуса.

При исследовании показателей иммунного статуса использовались следующие унифицированные методы:

1) Концентрацию иммуноглобулинов классов *A*, *M*, *D*, *G*, трансферрина, церулоплазмينا, α -2-макроглобулина, α -1-антитрипсина, орозомукоида и С3 фракции комплемента в сыворотке крови и секретах определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini (1963) с использованием моноспецифических сывороток (IDP Севак, Чехия), согласно инструкции, прилагаемой к фирменным наборам.

2) Содержание иммунокомпетентных клеток периферической крови определяли методом комплементзависимого лизиса лимфоцитов с моноклональными антителами, произведенными Ortho Diagnostic Systems (США). Для определения *T*-лимфоцитов общих (*CD* 3) использовали моноклональные антитела ОКТ 3; В-лимфоцитов общие (*CD* 19) - ОК-panB; Т-хелперов/индукторов (*CD* 4) - ОКТ 4; Т-супрессоров/цитотоксических (*CD* 8) - ОКТ 8. Микроскопировали в камере Горяева: живые клетки окрашивались в зеленый цвет, лизированные более крупных размеров в синий.

3) Определение функциональной активности

фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов) производилось цитохимическим методом, принцип которого основан на восстановлении поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза под влиянием супероксиданиона, образующегося в НАДФН-оксидазной реакции. НСТ(NBT)-тест интегрально характеризует кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцитов. В реакции был использован нитротетразолиевый синий (NBT) (молекулярная масса 817,63) фирмы Serva (США).

4) Оценку функциональной активности *T*-лимфоцитов проводили в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). РТМЛ проводили капиллярным методом в присутствии фитогемагглютинина (20 мкг/мл), конканавалин А (80 мкг/мл), мозгового антигена (100 мкг/мл) и экстракта тканевого антигена слизистой оболочки полости носа (5 мкл/мл).

5) Для определения содержания аскорбиновой кислоты в тканях использовали реакцию Роттера, основанную на обесцвечивании аскорбиновой кислотой красителя Тильманса. Туберкулиновым шприцом внутрикожно вводили 0,1 мл 0,1 нормального раствора дихлориндофенола (краситель Тильманса). Регистрировали время обесцвечивания пятна в минутах.

6) Для оценки фагоцитарной активности *in vivo* проводили реакцию Кавецкого: трепановая синь 0,25% раствор 0,2 мл вводилась внутрикожно в медиальную поверхность плеча туберкулиновым шприцом, и измерялся диаметр папулы. Через 24 час

диаметр замеряется повторно. Отношение диаметров повторного к первоначальному возводится в квадрат и характеризует напряженность фагоцитоза (чем меньше - тем меньше напряженность).

Адаптационные реакции крови определялись в соответствии с авторскими рекомендациями (Garkavi *et al.*, 2009).

Анализ крови, слюны, постановка пробы Кавецкого и Роттера производились утром, натощак, у обследуемых после 8 часового ночного сна.

Заболеваемость обследуемых оценивалась в соответствии с принципами эпидемиологического анализа. Анализировались уровень, структура и динамика заболеваемости в соответствии с МКБ-10 по двадцати одному классу, за исключением XIX класса (травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин).

Вторая часть исследования была посвящена созданию и оценке эффективности метода прогнозирования развития дезадаптационных расстройств, основанного на результатах определения комплекса иммунологических показателей. С применением этого метода была обследована новая контрольная выборка из 319 рабочих (молодое пополнение) в учебных подразделениях, дислоцированных в Подмоскowie. Прогнозирование развития дезадаптационных расстройств с помощью разработанного метода проводилось на 14 сутки по прибытии рабочих в учебные подразделения. С целью проверки точности прогноза проводили анализ заболеваемости в течение последующих 6 месяцев в указанных группах.

Полученные данные обрабатывались методами математической статистики: вычислялись средние значения показателей в группах и их стандартные ошибки, отсутствие аномальных значений подтверждалось с помощью критерия Граббса, с помощью критериев χ^2 и ω^2 проверялись гипотезы о соответствии законов распределения всех исследуемых показателей в группах обследуемых нормальному закону распределения; с помощью критерия Бартлетта проверялись гипотезы о равенстве ковариационных матриц показателей для двух групп обследований.

RESULTS

В результате анализа статистических материалов установлено, что наиболее распространенными группами дезадаптации в условиях средней полосы России являются психоневрологические расстройства и заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки.

По результатам комплексного ретроспективного анализа заболеваемости обследуемые были разделены на 4 группы:

1 группа: 48 рабочих, при обследовании которых не отмечено отклонений от нормы в иммунном статусе на первом этапе обследования и длительной заболеваемости на протяжении всех шести этапов исследования (в дальнейшем практически здоровые рабочие);

2 группа: 22 рабочих, у которых регистрировались дизрегуляторные расстройства (нейроциркуляторная дистония, гастриты, невротические состояния), не сопровождавшиеся существенными воспалительными

изменениями в иммунном статусе;

3 группа: 16 рабочих с дизрегуляторными расстройствами, подобными 2 группе, но осложненными развитием заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки в виде вульгарного импетиго, фурункулеза, стрептодермий (воспалительными расстройствами);

4 группа: 64 рабочих, у которых отмечались только воспалительные заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки без психосоматических расстройств.

У представителей *первой* группы на протяжении всего исследования практически не изменялась концентрация *IgA*, *IgM*, и *IgG* на фоне нормального содержания реактантов острой фазы. Отмечено повышение содержания орозоумкоида и α -2-макроглобулина на третьем этапе исследования.

Группа характеризовалась удовлетворительными функциональными показателями Т-лимфоцитов, микро- и макрофагов на протяжении всех этапов исследования. Для её представителей было характерно преобладание реакции тренировки (РТ) (по Л.Х. Гаркави) на первом этапе обследования (98%) с последующим возникновением на втором и третьем этапах реакции спокойной активации (РСА) (40% и 33% соответственно). Начиная с четвертого этапа, у обследуемых появилась реакция повышенной активации (РПА) (12%, 23% и 28% соответственно).

Высокий уровень местной резистентности характеризовался высоким содержанием *IgA*, *SIgA* и *IgG* слюны а также, высокой напряженностью фагоцитоза и насыщенностью соединительной ткани

аскорбиновой кислотой.

Подтверждением хорошей адаптационной способности обследуемых *первой* группы являлась низкая заболеваемость (с максимальным уровнем 312,5 промилле на втором этапе), с самыми низкими показателями из всех групп по средней длительности заболевания, средней длительности случая трудопотерь и средней пораженности.

Следовательно, хорошая адаптация к условиям жизнедеятельности сопровождается низкой заболеваемостью и демонстрируется развитием в организме человека общей реакции в виде РТ, а затем РСА и РПА на фоне высокого потенциала, как иммунной системы крови, так и местной иммунной реакции.

Вторую группу обследуемых составили рабочие, у которых в течение первого полугодия работы (1, 2 и 3 этапы) регистрировались дизрегуляторные расстройства следующих нозологических форм: нейроциркуляторная дистония, вегетососудистая неустойчивость, гастриты, неврозы и ситуационно-обусловленные невротические состояния.

Анализ гуморального звена иммунитета периферической крови показал увеличение содержания *IgA*, *IgG*, орозоумкоида и α -2-макроглобулина по сравнению с результатами 1 группы уже на 1 этапе обследования. Это повышение нивелировалось постепенно к 3 этапу. Начиная с 4 этапа концентрация *IgA*, *IgM*, *IgG* вновь увеличивалась.

У рабочих этой группы уже на первом этапе преобладала реакция хронического стресса ХС (68%)

над РТ (32%), которая на протяжении второго и третьего этапов значительно усугублялась (ХС 2 этап- 86%, 3 этап- 81%). Лишь начиная с четвертого этапа, отмечалось преобладание РТ (4 этап- 67%, 5- 80%, 6- 100%). Эти изменения в форменных элементах крови происходили на фоне реакций активации местных факторов (повышение содержания *IgA*, секреторного димера иммуноглобулина *A* - *SlgA*, *IgG* слюны), высокого напряжения фагоцитоза и насыщения соединительной ткани аскорбиновой кислотой.

К шестому этапу гуморальные показатели соответствовали аналогичным данным первой группы, за исключением орозомукоида и α -2- макроглобулина.

Вторая группа характеризовалась высокой заболеваемостью на первых этапах обследования (до 1214 ‰), с последующим снижением на четвертом и пятом этапах до 450‰. Рабочие этой группы нуждались в более длительном освобождении от исполнения служебных обязанностей, что подтверждается анализом заболеваемости. Кроме того, установлено, что для этой группы был характерен повторный рост заболеваемости без существенных трудопотерь на 6-м этапе исследования (в это время происходит замена отработавших вахтенный срок рабочих и прибытие в подразделение молодого пополнения и выпускников учебных подразделений). Коллектив в этот момент представляет собой неустойчивую систему, в которой происходит смена неформальных лидеров, перераспределение ролевых функций, а также изменяется личный статус каждого рабочего независимо от уровня его притязаний.

Таким образом, адаптация этой группы рабочих наступает поздно и имеет нестойкий характер,

поскольку при усилении социальных или климатических факторов у рабочих второй группы наблюдается тенденция к срыву адаптации.

Третью группу составили рабочие с развитием заболеваний, характерных для 2 группы, но осложненных еще и гнойничковыми заболеваниями кожи в виде импетиго, фурункулеза, хронических стрептодермий и других воспалительных заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки.

Для этой группы было характерно резкое снижение в крови концентрации *IgA*, *IgM* и *IgG* на 1-3 этапах обследования. Эти изменения сопровождались снижением острофазовых показателей крови (церулоплазмин, α -1-антитрипсин, α -2- макроглобулин, С3 фракция комплемента). Перечисленные изменения сохранялись вплоть до четвертого этапа и лишь на шестом этапе достигали нормальных значений. Примечательно, что в лейкограмме отмечалось преобладание ХС, начиная с первого по третий этап включительно. Такое состояние сопровождалось резким снижением местной резистентности (*IgA*, *SlgA*, *IgG* слюны) и ухудшением всех функциональных показателей клеточного иммунитета. Отмечалось также нарушение фагоцитарных реакций *in vivo* и резкое снижение содержания аскорбиновой кислоты в соединительной ткани. В итоге это обусловило самые высокие показатели заболеваемости среди всех групп (до 1572‰ на втором этапе). Для третьей группы также характерно постепенное уменьшение заболеваемости к 5 этапу до 615‰. Трудопотери обусловлены в основном кожными заболеваниями, психоневрологические расстройства носили менее выраженный характер. Для нее также как и для 2

группы характерен пик повторной заболеваемости на 6 этапе.

Таким образом, адаптация рабочих 3 группы характеризуется поздним наступлением и неустойчивым характером.

Для четвертой группы рабочих, у которых отмечались только воспалительные заболевания кожи и подкожной клетчатки без психосоматических расстройств, было характерно снижение содержания *IgA*, *IgM*, и *IgG* на фоне снижения концентрации острофазовых реактантов на 1-4 этапах обследования.

В картине крови преобладали следующие реакции:

- РТ преобладает на 1-3 этапах (84%, 100% и 94% соответственно);

- РСА на четвертом, пятом и шестом этапах (87%, 68% и 68% соответственно).

При анализе показателей местной резистентности отмечалось снижение уровней *IgA*, *SIgA* и *IgG* слюны на фоне нарушения фагоцитарных реакций и низкого насыщения соединительной ткани аскорбиновой кислотой вплоть до четвертого этапа обследования. На пятом, шестом этапах эти нарушения исчезали, что проявлялось клиническим выздоровлением. При этом необходимо отметить, что активация местных факторов совпала по срокам с развитием РСА и РПА.

Эти данные подтверждались и динамикой заболеваемости. Для группы было характерно резкое снижение показателей заболеваемости к пятому и шестому этапу исследования (с 1000% на 1-3 этапах до 71% - на 6 этапе).

Выделенные группы адаптации однозначно определяют показания для осуществления лечебно-профилактических мероприятий.

Практически здоровые рабочие первой группы с нормальными адаптационными возможностями не нуждаются в каком-либо дополнительном лечении. Рабочим остальных групп рекомендуются следующие дополнительные лечебно-профилактические мероприятия:

- представителям 2 группы показан контроль режима труда и отдыха, адаптогены, обучение методам мышечной релаксации;

- представителям 3 группы дополнительно к мероприятиям 2 группы рекомендуется назначать комплекс поливитаминов (группы В, С, А) и иммуномодуляторы;

- представителям 4 группы рекомендуется назначать иммуномодуляторы, комплекс витаминов, содержащий витамины А и С.

Для реализации своевременного адресного назначения названных дополнительных лечебно-профилактических мероприятий необходимо решать задачу распознавания группы адаптации рабочих.

С этой целью был сформирован массив результатов обследований представителей названных групп, пропущенных (не определенных) значений показателей состояния не было. Экспериментальные результаты были подвергнуты первичной статистической обработке на предмет проверки наличия в полученной выборке обследований аномальных наблюдений. Для этого по полученным значениям каждого показателя был построен

вариационный ряд, к «крайним» членам которого (минимальному и максимальному члену вариационного ряда) применялся критерий Граббса для определения их аномальности. В результате проверки было показано отсутствие в анализируемой выборке аномальных значений (с уровнем значимости, меньшим 0,01).

Поскольку при анализе различий средних значений характеристик состояния у представителей выделенных четырёх групп (по *t*-критерию Стьюдента), показано, что средние значения большого числа показателей состояния у представителей разных групп достоверно ($p < 0,05$) различаются, для решения поставленной задачи было решено использовать линейный дискриминантный анализ.

В результате проверки закона распределения массива исходных данных на соответствие нормальному закону распределения показано, что как в объединенной таблице данных (по 1-4 группам адаптации), так и по каждой отдельной группе гипотезы о соответствии закона распределения показателей состояния нормальному закону подтверждаются (с доверительной вероятностью, превосходящей 0,95). Отсюда сделан вывод, что анализируемые массивы являются выборками из генеральной совокупности, подчинённой многомерному нормальному закону распределения. С помощью критерия Бартлетта подтверждена гипотеза о равенстве ковариационных матриц характеристик состояния у представителей всех выделенных групп.

Дискриминантный анализ, проведённый по полученному массиву показателей иммунного статуса и заболеваемости, показал, что с помощью линейных

дискриминантных функций удалось решить задачу распознавания группы дезадаптации (табл. 1). Мы получили 98,34% правильных решений, причём все ошибки распознавания групп дезадаптации относились к ошибкам первого рода (гипердиагностическим или «ложной тревоге»), что является приемлемым для решения поставленной задачи.

Поскольку в проведенном обследовании состояние обследуемых описывалось большим числом показателей иммунного статуса, для практической реализации метода распознавания группы дезадаптации по значениям иммунологических показателей оказалось важным максимальное сокращение и упрощение описания.

С этой целью проведен пошаговый дискриминантный анализ, предполагающий исключение из рассмотрения показателей состояния, мало влияющих на качество распознавания. При проведении пошагового дискриминантного анализа добивались, чтобы количество показателей, описывающих состояние, было минимальным, точность распознавания группы заболеваний - приемлемой (не ниже 90%), а среди ошибок распознавания не встречались ошибки второго рода. При этом исключались преимущественно наиболее «дорогостоящие» (в смысле стоимости определения) показатели, не обладающие высокой диагностической значимостью. В результате получили, что выполнение перечисленных условий (с точностью 92%) обеспечивается при описании состояния тремя показателями (таблица 1). Уравнения дискриминантных функций имеют вид:

$$G1=52,4069 \times IgA_S + 1,719 \times DL + 13,6636 \times CP - 37,8085;$$

$$G2=53,2374 \times IgA_S + 0,9063 \times DL + 31,2157 \times CP - 29,0407;$$

$$G3=8,9154 \times IgA_S + 1,3424 \times DL + 16,4848 \times CP - 18,1429;$$

$$G4=19,8973 \times IgA_S + 2,1123 \times DL - 6,8294 \times CP - 29,8888,$$

где IgA_S – содержание иммуноглобулина А в слюне (г/л); DL – доля лимфоцитов в лейкоцитарной формуле крови (%); CP – содержание церулоплазмينا в крови (г/л).

Таким образом, разработанный метод позволяет уже на первом этапе исследования (14-е сутки после резкой смены условий труда) выявить неблагоприятную тенденцию изменения иммунологических показателей и распознать раннюю стадию развития дезадапционного расстройства.

Для оценки эффективности предлагаемых решений был сформирован массив

экспериментальных результатов обследований вновь прибывших рабочих по разработанному методу. По специальности обследуемые были водителями (средний возраст - $19 \pm 0,6$ лет), прибывшими на работу из средней полосы России в Подмоскowie. Определение трёх информативных показателей у обследуемых проводилось врачами на 14 сутки по прибытии в учебные подразделения. В последующем в течение полугода проводился анализ заболеваемости рабочих, участвующих в исследовании, с целью проверки точности прогнозирования развития дезадапционных расстройств по разработанной методике.

Результаты анализа заболеваемости указанных рабочих позволили установить, что на контрольной выборке из 319 обследованных по предлагаемой методике допущено 9 ошибок первого рода (гипердиагностика).

Table 1. Результаты дискриминантного анализа распознавания группы дезадаптации

Группа дезадаптации (экспертная)	Доля правильных решений, %	Группа дезадаптации (полученная)			
		1	2	3	4
1	92,91	47	1	0	0
2	95,45	0	21	1	0
3	100,00	0	0	16	1
4	100,00	0	0	0	64
Итого	97,09	47	22	17	65

DISCUSSION

Применение метода уже на раннем этапе работы в резко изменившихся условиях жизнедеятельности позволит выявить рабочих, как с удовлетворительными, так и с неудовлетворительными адаптационными способностями. Помимо этого, для

второй категории рабочих метод позволяет прогнозировать нозологическую форму дезадапционных расстройств, что необходимо для повышения эффективности проведения профилактических мероприятий и тем самым способствует снижению заболеваемости. Кроме того,

информация об адаптационных способностях рабочих важна при распределении их по должностям после окончания учебных подразделений. Достоинством предлагаемого метода то, что его применение не требует длительного обследования рабочих, что существенно экономит трудозатраты специалистов медицинской службы. Для врачей необходимо обеспечить правильный забор исследуемого материала у обследуемых рабочих, его доставку в лабораторию, получение и окончательную обработку результатов.

Таким образом, разработанный метод прогноза развития дезадаптационных расстройств по значениям иммуноглобулина А слюны, церулоплазмину и доли лимфоцитов в лейкоцитарной формуле крови позволяет надежно выявить нозологический класс дезадаптационных расстройств у рабочих на 14-е сутки после резкой смены условий жизнедеятельности.

REFERENCES

- Garkavi L.H., Mikhailov N.Yu., Zhukova G.V. and Maschenko N.M. (2009). The methods and modalities for physiology stress diagnostics. *Proceedings of SFU. Technical science*, **98(9)**, 41-45.
- Kukushkin Yu.A. and Bogomolov A.V. (2001). Method of synthesis of the psychophysiological stress index of operators. *Biomedical Engineering*, **35(4)**, 207-210.
- Rasmusson A.M., Scioli E., Forman D.E., Schnurr P.P. and Zukowska Z. (2010). Adaptation to extreme stress: post-traumatic stress disorder, neuropeptide y and metabolic syndrome. *Experimental Biology and Medicine*, **235(10)**, 1150-1162.
- Ushakov I.B. and Bogomolov A.V. (2014). Informatization of Personalized Adaptation Medicine Programs. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, **69(5-6)**, 124-128.
- Ushakov I.B., Bogomolov A.V. and Kukushkin Yu.A. (2014). Psychophysiological mechanisms of formation and development of functional states. *Russian journal of physiology*, **100(10)**, 1130-1137.
- Ushakov I.B., Bubeev Y.A., Kvasovets S.V. and Ivanov A.V. (2013) Individual psychophysiological mechanisms of adaptation in stress in life-threatening situations. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **43(7)**, 819-826.
- Ushakov I.B., Chernov Yu.N., Batishcheva G.A., Dlusskaya I.G. and Goncharova N.Yu. (2011). Adaptation to labour conditions in persons of camera trades taking into account age and professional experience factor. *Bulletin of new medical technologies*, **18(2)**, 467-470.