

**О.Р. ЗАВ'ЯЛОВА**

## **МЕТАБОЛІЧНІ І ГОРМОНАЛЬНІ ЧИННИКИ ІМУНОДИСФУНКЦІЇ**

Основними проявами так званого "чорнобильського синдрому" (С.А. Амїразян та ін., 1997) є післярадіаційна ендокринопатія та імунодисфункція (А.Н. Коваленко, 1998; Л.П. Кіндзельський та ін., 1997; К.П. Зак и др., 2000), котрі, своєю чергою, є компонентами більш загального процесу - післярадіаційної енцефалопатії (М.І. Лісяний, 1993, 1997), що узгоджується із сучасною концепцією єдиного нейро-ендокринно-імуного комплексу (V. Chesnokova, S. Melmed, 2002; S. Kopp, 2001; M. I. Farian-Tehrani, M. Sternberg, 2002; S.B. Pruett, 2001; J.E. Downing, J.A. Miyan, 2000; E. Vizi, 1998). Тим не менше, у більшості робіт, присвячених чорнобильському контингенту, стан ендокринної та імуної системи вивчався ізольовано, без з'ясування взаємозв'язків між їх параметрами. Сказане стосується також параметрів білково-азотистого, ліпідного та вуглеводного обмінів, підлеглих, з одного боку, регуляторним ендокринним впливам, а з іншого боку - потенційних регуляторів та учасників імуного процесу (А.Н. Коваленко, 1998; Э.А. Доценко и др., 2001).

Метою нашого дослідження було вивчення закономірностей та виявлення специфічних патогенетичних взаємозв'язків між параметрами дизадаптозу, дизметаболізму, імунодисфункції, сечового синдрому і клінічними проявами і з'ясування можливості прогнозування на цій основі ефективності лікування природними лікувальними факторами курорту Трускавець ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на калькульозний піелонефрит шляхом.

### **МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Під спостереженням знаходились 70 ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 р.р. віком 30-50 років, цілеспрямовано відібраних серед тих, котрі прибули на курорт Трускавець для лікування калькульозного піелонефриту. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр. Критерієм відбору ліквідаторів була наявність, окрім притаманної всім енцефалопатії, яка супроводжувалася 1-2 супутніми захворюваннями (холецистит, коліт), одностороннього уратного уролітіазу, вперше діагностованого після 1986 р. і верифікованого методом ультрасонографії. Для отримання референтних показників обстежили 20 здорових мужчин аналогічного віку, жителів Трускавця.

Згідно з концепцією школи Ромоданова А.П. (1993), клінічними проявами післярадіаційної енцефалопатії є дратівливість, порушення сну, підвищена втомлюваність, загальна слабкість, метеочутливість, метеолабільність, лабільність емоційної сфери та настрою, зниження пам'яті і потенції. Комплексна оцінка перелічених симптомів дала підстави констатувати у переважній більшості (61,5%) обстежених ліквідаторів слабку вираженість післярадіаційної енцефалопатії, у 23,9% - середню, ще у 13,3% - дуже слабку і лише у 1,5% - більше середньої, але не сильну вираженість. Больовий синдром, який включав болі в поперековій і епігастральній ділянках, як спонтанну, так і при пальпації, виявлено у 98,3% ліквідаторів. Дизуричні прояви констатовано у 95,7% хворих. Диспепсичний синдром (нудота, блювання, відрижка, печія, здуття) мав місце у 93,7% ліквідаторів. Гіпертензивний синдром є типовим для хронічної урологічної патології. Проте, можна припустити, що виявлені нами амбівалентні відхилення артеріального тиску є проявом не піелонефриту, а енцефалопатії.

Якісно-кількісна оцінка симптомів проведена за шкалою Harrington (1965), модифікованою Поповичем І.Л. та ін. (2003). Верифікація діагнозу проведена методами ультрасонографії, радіоізотопної ренографії, мікроскопії сечового осаду, секторного посіву сечі на мікрофлору. Стан адаптації оцінено за функціональними маркерами головних адаптивних систем та лейкоцитограмою периферійної крові, стан метаболізму - уніфікованими біохімічними методами, стан імунітету - за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками.

Статистична обробка цифрового матеріалу включала методи варіаційного, кореляційно-регресивного, канонікального, кластерного і дискримінантного аналізів на персональному комп'ютері за програмами Excell і Statistica.

### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Результати інструментально-лабораторного обстеження дали підстави діагностувати у 43% ліквідаторів аварії на ЧАЕС односторонній асептичний уролітіаз (нефролітіаз), серед досліджених у 14% хворих поставлено діагноз: односторонній калькульозний піелонефрит, фаза ремісії. У 29%

ліквідаторів вперше було діагностовано односторонній латентний калькульозний пієлонефрит. Нарешті, у 14% хворих констатована активна фаза калькульозного пієлонефриту.

**Поліваріантність метаболічних і гормональних порушень.** З метою виділення груп, однорідних за метаболічними і гормональними показниками, інформаційне поле піддано кластерному (метод k-mean) аналізу. На основі зареєстрованих 50 параметрів створено 4 кластери (метаболічно-гормональні образи) ліквідаторів.

До першого кластеру увійшло 38 осіб, із них 16 - хворих на КПН з латентним перебігом, 12 - на асептичний уролітіаз, 8 - на КПН в активній фазі, 2 - на КПН в фазі ремісії. Другий кластер склали 7 пацієнтів, із них 2 - хворих на КПН з латентним перебігом, 3 - на асептичний уролітіаз, 2 - на КПН в активній фазі. В третій кластер увійшли 7 осіб, хворих на асептичний уролітіаз та 2-латентний перебіг. Четвертий кластер склали 8 хворих на КПН в фазі ремісії та 8 осіб з асептичним уролітіазом. Віддаль Евкліда між I і II кластером складає 46, між I і III - 28, між I і IV - 25, між II і III - 63, між II і IV - 50, між III і IV - 29, натомість віддалі між індивідуумами і респективними центрами кластерів складають в II кластері  $8 \div 20$ , в III -  $13 \div 23$ , в IV -  $9 \div 33$  і в I -  $10 \div 23$ , тобто кластеризація проведена цілком коректно.

З метою виявлення параметрів метаболізму і головних адаптивних гормональних систем, констеляція яких характерна для кожного із чотирьох кластерів, наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу (метод forward stepwise). Для включення в модель відібрано 22 параметри: вміст в крові МСМ, активність ПХЕ, каталази, сечова концентрація МСМ, концентрація уратів в плазмі та сечі, вміст в плазмі ДК, трийодтироніну, альбумінів, МДА, суми ЛП ДН і НЩ, індекс адаптації, рівень глікемії через 1,5 год після вживання глюкози, креатиніурія, активність АлТ, креатинінемія, амілазурія, білірубінемія, активність СОД еритроцитів і АСТ плазми, відносний вміст в плазмі  $\beta$ -глобулінів, а також вміст ХС в складі пре- $\beta$  та  $\beta$ -ЛП. Інші параметри не включені в модель. За сукупністю відібраних параметрів всі кластери чітко розмежовуються, про що свідчать віддалі Mahalanobis між ними. Інформація, що міститься в розділяючих параметрах, може бути сконденсована у трьох, а по суті - у двох радикалах. Відібрані 22 параметри можуть бути використані для передбачення групи, до якої належить конкретний об'єкт, тобто його ідентифікації (класифікації). В нашому випадку досягнена 100%-на коректність класифікації об'єктів і дуже висока апостеріорна ймовірність.

Найхарактернішими рисами метаболічного статусу осіб I кластера є більш як дворазове підвищення вмісту МСМ, гіпоурикемія і значне зниження активності ПХЕ за нормальної активності каталази плазми. Для осіб II кластера характерне триразове підвищення рівня МСМ сечі в поєднанні із близьким до норми вмістом їх в плазмі та нормальною активністю ПХЕ. Характерні риси портрету осіб III кластера - високі рівні МСМ сечі і плазми і значно підвищена активність каталази за нормального рівня ПХЕ. Нарешті, в IV кластері, на відміну від попередніх, констатовано близький до норми рівень урикемії, а також активності каталази, при цьому має місце значне підвищення вмісту МСМ в плазмі та сечі і зниження активності ПХЕ.

**Порівняльна характеристика імунного статусу ліквідаторів різних метаболічно-гормональних кластерів.** Згідно з алгоритмом трускавецької наукової школи бальнеології (І.Л.Попович та ін., 2003) показники імунного статусу згруповані у Т-, кіллерну, В- і фагоцитарну ланки, при цьому показники Т-ланки, своєю чергою, розділені на відносні (у %) та абсолютні (у Г/л).

Виявлено, що особи I метаболічно-гормонального кластера характеризуються максимальним для контингенту дефіцитом Іб ст. субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів та пригніченням Іб ст. РБТЛ, що супроводжується дефіцитом Іа ст. долі теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції за нормального рівня Т-гелперів/індукторів. В II кластері дефіцит перших двох параметрів дещо менший, а двох інших - дещо більший за збереженням в межах норми CD4-лімфоцитів. Особливостями III кластера є, по-перше, суттєво менше пригнічення РБТЛ (Іа ст.), по-друге - нормальні рівні, окрім CD4-, теофілінрезистентних і теофілінчутливих Т-лімфоцитів за збереження на рівні I і II кластерів дефіциту Еа-РУЛ. Натомість в IV кластері, на відміну від трьох попередніх, має місце вірогідне зниження рівня CD4-лімфоцитів, що поєднується із аналогічним дефіцитом (Іа ст.)  $E_{ТФр}$ - і Еа-РУЛ та нормальним вмістом  $E_{ТФч}$ -РУЛ.

Абсолютні показники субпопуляцій Т-лімфоцитів зменшені в значно меншій мірі, ніж відносні ("активні", РБТЛ) чи знаходяться в межах норми (CD4,  $E_{ТФр}$ ,  $E_{ТФч}$ ), при цьому суттєві розбіжності між кластерами відсутні, за винятком IV, який характеризується супернормальним рівнем Т-лімфоцитів за рахунок теофілінчутливої субпопуляції.

Стан кіллерної ланки в I кластері характеризується дефіцитом Іа ст. Т-кіллерів і натуральних кіллерів та пригніченням в такій же мірі природної кіллерної активності (ПКА) і антитілазалежної цитотоксичності (АЗЦ). В II кластері перші три параметри аналогічні, а останній параметр знаходиться на нижній межі норми. В III кластері в межах діапазону норми виявлено вже два параметри: Т-кіллери і АЗЦ. Натомість IV кластер характеризується поєднанням цілком нормального рівня CD8-лімфоцитів із максимальним для контингенту дефіцитом решти трьох параметрів кіллерної ланки.

Якщо Т- кіллерна ланка імунітету виявилась в тій чи іншій мірі пригніченими в усіх кластерах, то В-ланка - в цілому активована, за винятком дефіциту IgG. Разом з тим, для кожного кластера характерна своєрідна констеляція параметрів. Так, I кластер характеризується як відносним, так і абсолютним В-лімфоцитозом Іа ст., гіперімуноглобулінемією М Іа ст., гіперімуноглобулінемією А ІІб ст. в поєднанні із гіпоімуноглобулінемією G Іа ст., тобто дизімуноглобулінемією. Це супроводжується дуже значним підвищенням рівня малих і, особливо, середніх ЦК та вищим від середньої міри - великих ЦК. В II кластері, за аналогічного дефіциту IgG, міра активації вища кількісно стосовно вмісту В-лімфоцитів, IgA, середніх і малих ЦК та якісно - стосовно IgM і великих ЦК. III кластер відрізняється від двох попередніх верхньограничним відносним рівнем В-лімфоцитів, нормальним рівнем IgG, що поєднується із менш вираженим підвищенням Igg A і M та ЦК різних розмірів. IV кластер характеризується нормальним відносним рівнем В-лімфоцитів в поєднанні із максимально підвищеними рівнями середніх і малих ЦК.

З-поміж показників фагоцитарної ланки імунітету в I кластері констатовано нормальний вміст нейтрофілів, проте їх фагоцитарна активність пригнічена до Іб ст., бактерицидність - до межі між Іа і Іб ст, що в поєднанні із зниженою до нижньої межі норми інтенсивністю фагоцитозу спричиняє дефіцит бактерицидної здатності нейтрофілів (БЦЗН) Іа ст. Активність лізоциму - кисень-незалежного фактора бактерицидності - теж виявлена пригніченою до межі між Іа і Іб ст., тоді як активність комплемента - фактора опсонізації - лише до нижньої межі норми. БЦЗН в II кластері кількісно практично ідентична, при цьому активність і завершеність фагоцитозу пригнічені дещо в меншій мірі, а інтенсивність фагоцитозу, активність лізоциму і комплемента - в дещо більшій, ніж в I кластері. III кластер, демонструючи аналогічну із попередніми міру пригнічення БЦЗН, відрізняється дещо вищим вмістом нейтрофілів (на рівні середньої норми) в поєднанні із мінімальною для контингенту фагоцитарною активністю та нормальною активністю комплемента. IV кластер характеризується рівнем нейтрофілів у верхній зоні норми, інтенсивністю фагоцитозу на нижній межі норми і мінімальним для контингенту пригніченням активності фагоцитозу, так що у підсумку, попри максимальне пригнічення завершеності фагоцитозу, БЦЗН виявляється практично на тому ж рівні, що й у попередніх кластерах.

Клінічним проявом констатованого дефіциту бактерицидних факторів є параметри сечового синдрому. Максимальна бактерійурія виявлена в II кластері, на межі між "середньою" і "слабкою", дещо меншою кількісно, але цілком в межах "слабко вираженої" - в I кластері.

**Стан параметрів адаптації і імунітету та їх зв'язки.** Обстежений контингент ліквідаторів в цілому характеризується зниженою екскрецією з сечею метаболітів глюкокортикоїдів (до 59,7-70,2% середньої норми) в поєднанні із практично нормальним рівнем екскреції метаболітів андрогенів (92,6-100,1% СН) та Na/K-коефіцієнтом плазми як маркером мінералокортикоїдної активності (99,0-106,9% СН). Стосовно тиреоїдного статусу виявлено зниження рівня Т<sub>3</sub> на 14,4-18,1%.

Якщо відхилення від норми ендокринних параметрів виражене помірно чи цілком відсутнє, то кореляційні взаємозв'язки між ними як відображення узгодженості ("гармонійності" за термінологією Гаркаві-Квакіної-Уколової) виявилися різко ослабленими. Відображенням дизгармонії є висока (68,6%) частість патологічних (несприятливих) ЗАРО: ПА НРР - 50,0% і переактивації - 18,6%. Натомість частість нормальних (сприятливих) ЗАРО склала лише 10,0% (ПА ВРР - 8,6%, СА ВРР - 1,4%), а преморбідних (проміжних) - 21,4% (Т НРР - 7,1%, СА НРР - 12,9%, хронічний стрес - 1,4%). Пересічний індекс адаптації Поповича (ІАП) склав 2,08, тобто лише 38% такого у здорових донорів. Отже, для ліквідаторів в цілому характерний дизадаптоз.

При аналізі окремих ендокринних параметрів, як абсолютних, так і відносних, міжгрупових розбіжностей не виявлено, за винятком індексу адаптації, який в найменшій мірі відхилився від нормального у ліквідаторів із асептичним уролітіазом та КПН в фазі ремісії, а в найбільшій - у хворих із КПН в активній фазі. Повніше уявлення про стан адаптації дають адаптаційні профілі, які відображують частість окремих типів ЗАРО. Виявлено, що на протигагу здоровим донорам, серед

яких домінуючою є ЗАРО ПА ВРР при цілковитій відсутності проміжних та несприятливих типів ЗАРО, серед ліквідаторів домінуючою є ЗАРО з мінімальним індексом адаптації (ПА НРР), при цьому частість її у випадках активного процесу складає 70%, латентного - 60%, ремісії запалення чи його відсутності - 40%. Частість іншої несприятливої ЗАРО - переактивації - складає відповідно 20%, 25%, 30% і 10%. Натомість сприятливі ЗАРО констатовані у 16,6% ліквідаторів без піелонефриту та у 20% випадків КПН в фазі ремісії при цілковитій їх відсутності у випадках латентного чи активного КПН. Відсутність супутнього піелонефриту супроводжується також вищою частістю проміжних ЗАРО: 33,3% проти 10-15% за його наявності.

Стан адаптації, вірніше дизадаптації, судячи за коефіцієнтом детермінації, визначає відхилення від норми (оцінене індексом D) кіллерної ланки на 99%, відносних параметрів фагоцитарної ланки - на 96%, Т-клітинної ланки - на 91%, В-клітинної - на 91%. Стосовно решти 3 блоків імунних параметрів (абсолютних показників фагоцитарної і Т-ланок, а також загального вмісту лімфоцитів) міра визначення різко падає. Тому для оцінки міри детермінації дизадаптозом імунодисфункції із всіх врахованих параметрів імунітету нами було вилучено 14, які стосуються 3 останніх блоків. Констатовано, що коефіцієнт лінійної кореляції між індексом адаптації та інтегральним індексом імунодисфункції  $D_{27}$  складає 0,98, тобто дизадаптоз визначає вираженість імунодисфункції на 97%.

Позаяк стан імунітету, зі свого боку, детермінує вираженість сечового синдрому як маркера запального процесу в нирках, цілком зрозумілими є виявлені закономірні інверсні лінійні кореляційні зв'язки між індексом адаптації та логарифмами бактерійурії (-0,92), еритроцитурії (-0,88), протеїнурії (-0,68) та лейкоцитурії (-0,61).

Нами констатована наявність більш-менш чітких розбіжностей між параметрами білково-азотистого, ліпідного і вуглеводного метаболізму у ліквідаторів, що знаходяться в різних фазах патологічного процесу. Це стало підставою для наступного кроку - аналізу спряження між параметрами метаболізму та імунітету.

За умов асептичного уролітіазу з-поміж 720 пар параметрів метаболізму - з одного боку, та фагоцитарної ланки імунітету - з іншого, виявлено лише 3 сильні кореляційні зв'язки. А саме: між концентрацією в сечі МСМ і індексами кіллінгу ( $r=-0,84$ ) та бактерицидності ( $r=-0,83$ ) нейтрофілів, а також між активністю амілази плазми і абсолютним вмістом в крові моноцитів ( $r=0,72$ ). Заслугує на увагу ще зв'язок між рівнем МДА та індексом кіллінгу ( $r=0,69$ ). З-поміж 900 метаболічно-Т,В-клітинних пар параметрів сильним виявився лише зв'язок між коефіцієнтом атерогенності і рівнем ЦІК ( $r=0,80$ ), при цьому основний вклад належить  $\beta$ -ліпопротеїдам ( $r=0,69$ ), але не  $\alpha$ -ліпопротеїдам ( $r=-0,23$ ).

Розвиток на тлі асептичного уролітіазу латентного піелонефриту супроводжується формуванням вже 6 сильних метаболічно-фагоцитарних, 5 метаболічно-Т-клітинних і 7 метаболічно-В-клітинних зв'язків. Найбільше серед цих зв'язків стосується активності СОД: із активністю мікрофагів ( $r=-0,77$ ); відносним вмістом  $CD3^+$ -лімфоцитів ( $r=0,83$ ); їх теофілінрезистентної субпопуляції ( $r=0,77$ ); IgG ( $r=0,82$ ); IgA ( $r=-0,83$ ); і IgM ( $r=-0,80$ ). Активність амілази сечі дуже сильно пов'язана із активністю комплемента плазми ( $r=-0,99$ ); мікробним числом мікрофагів ( $r=-0,97$ ); РБТЛ ( $r=0,98$ ) та абсолютним вмістом нейтрофілів ( $r=0,95$ ). Заслугують на увагу зв'язки урикозурії з Еа-РУЛ ( $r=0,76$ ); сечовини сечі - з активністю макрофагів ( $r=-0,79$ ) і вмістом Еа-РУЛ ( $r=0,77$ ); ранньою гіперглікемією в ОГТТ і РБТЛ ( $r=0,79$ ). Маніфестація запального процесу асоціюється із лавиноподібним посиленням метаболічно-імунних кореляцій: кількість сильних зв'язків з фагоцитарними параметрами сягає 44, з Т-клітинними - 35, з В-клітинними - 21. При цьому найчисленніші зв'язки з імунними параметрами виявлено для активності амілази сечі - 15, концентрації в ній сечовини - 14 і уратів - 5 та  $\alpha 1$ -глобулінемії - 6.

Перехід активного запального процесу - в фазу ремісії супроводжується зменшенням кількості метаболічно-фагоцитарних зв'язків до 254 в поєднанні з дальшим нарощуванням зв'язків параметрів метаболізму з параметрами Т- і В-ланок імунітету - до 64.

Детальніші уявлення про метаболічно-імунні взаємозв'язки дає обчислення коефіцієнтів спряження (КС). Виявлено, що коефіцієнт метаболічно-фагоцитарного спряження мінімальний за умов асептичного уролітіазу, при обтяженні останнього латентним запальним процесом КС підвищується в 1,84 р, маніфестація запалення супроводжується дальшим посиленням спряження параметрів в 1,78 р порівняно із латентною фазою чи в 3,3 р порівняно з асептичною. Разом з тим, за умов стихання запалення міра метаболічно-фагоцитарного спряження залишається значною, ближчою до такої в активній фазі, ніж в латентній.

Описана послідовність змін КС має місце і у метаболічно-Т-,В-клітинних кореляціях. Так, розвиток латентного процесу асоціюється із збільшенням КС в 1,77 р. Натомість досягнення ремісії відбувається на тлі ще сильнішого спряження параметрів метаболізму і Т-,В-клітинного імунітету.

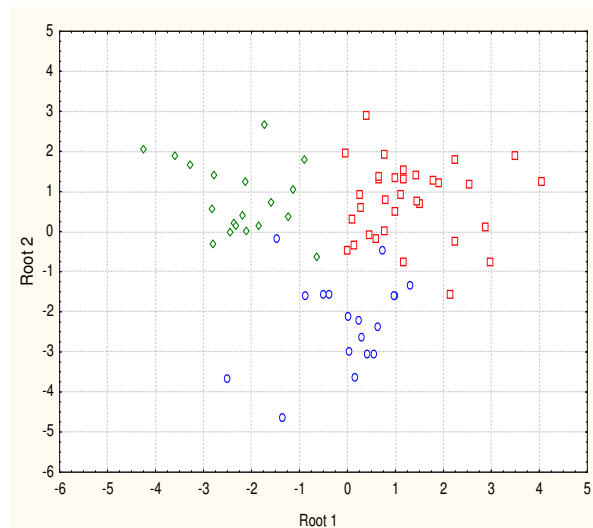
Шляхом суцільного кореляційного аналізу виявлено, що дуже сильно (модулі коефіцієнтів множинної кореляції  $>0,90$ ) підлегли впливу метаболічно-гормональних чинників відносний вміст Т-лімфоцитів, концентрація ІgМ та природна кіллерна активність. Сильна ( $R=0,71 \pm 0,90$ ) залежність виявлена для натуральних кіллерів, ІgG, антитілазалежної цитотоксичності, теофілінрезистентних Т-лімфоцитів і Т-кіллерів. Детермінація середньої міри ( $R=0,51 \pm 0,70$ ) має місце стосовно відносного і абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів, реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА, відносного вмісту субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів, активності лізоциму, абсолютного вмісту Т-популяції, рівня ІgА, комплемента і фібронектину. Решта 12 параметрів детермінуються метаболічно-гормональними чинниками слабо ( $R=0,31 \pm 0,50$ ), але закономірно. Лише для рівня крупних ЦК не виявлено значущого зв'язку ні з метаболічним, ні з гормональним параметрами.

**Детермінація метаболічно-гормональними факторами кінцевого стану імунітету та сечового синдрому.** З'ясування метаболічно-гормональних факторів, котрі закономірно пов'язані із параметрами імунітету, висунуло наступне завдання - з'ясувати можливість спрогнозувати кінцевий стан імунітету та сечового синдрому за початковими параметрами метаболізму.

На першому етапі вирішення цього завдання обстежений контингент за виразністю імунодисфункції та асоційованого з нею сечового синдрому наприкінці бальнеотерапії було розділено на три групи-кластери. Констатовано, що у 25,7% осіб наступає практично цілковита редукція імунодисфункції, що супроводжується редукцією лейкоцитурії і мінімізацією бактерійурії. У 47,1% хворих наприкінці бальнеотерапії зберігається імунодисфункція Іа ст., асоційована із аналогічною виразністю сечового синдрому. Ще у 27,1% пацієнтів після лікування констатовано імунодисфункцію Іб ст., поєднану з сечовим синдромом такої ж важкості.

З метою виявлення початкових метаболічно-ендокринних факторів, які зумовлюють той чи інший кінцевий стан імунітету та сечового синдрому, методом дискримінантного аналізу із 53 визначуваних відібрано 25 параметрів-предикторів. Розділяюча інформація сконденсована у двох радикалах, при цьому на перший радикал припадає 55,2% дискримінантних можливостей і він поглинає 69,1% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks'=0,110;  $\chi^2=121$ ;  $p<10^{-6}$ ), на другий - відповідно 44,8% і 64,4% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks'=0,355;  $\chi^2=57$ ;  $p<10^{-4}$ ). Перший радикал слабо пов'язаний лише із активністю АсТ ( $r=0,19$ ); другий - із уратурією ( $r=-0,26$ ), холестеринемією ( $r=0,21$ ) і ліпемією ( $r=0,19$ ).

Рис. 1. Діаграма розсіювання нестандартизованих канонікальних значень перших двох метаболічно-ендокринних радикалів, котрі детермінують кінцевий стан імунітету та сечового синдрому



За констеляцією предикторів початкові метаболічно-ендокринні статуси окремих кластерів значуще відрізняються. Віддаль Mahalanobis, як міра розбіжності, складає між І і ІІ кластерами 3,35 ( $F=3,21$ ;  $p<10^{-3}$ ), між І і ІІІ - 3,83 ( $F=3,29$ ;  $p<10^{-3}$ ), між ІІ і ІІІ - 3,60 ( $F=3,83$ ;  $p<10^{-4}$ ). Коректність ідентифікації, а отже і прогнозу, складає для І кластера 88,9%, для ІІ - 100, для ІІІ - 94,7%.

Підсумки дискримінантного аналізу візуалізовані на рис.1. Видно, що нормальний кінцевий стан імунітету виявляються у тих осіб (кружечки), у котрих при поступленні мали місце негативні

величини другого метаболічно-гормонального радикалу за різних значень - першого. Кінцевий імунодефіцит Іа ст. (квадратики) можна спрогнозувати за початковими позитивними величинами першого радикалу в поєднанні із величинами другого радикалу в діапазоні, як правило,  $-1 \div +3$ . Нарешті, імунодефіцит Іб ст. (ромбики) наприкінці лікування детермінується, як правило, негативними значеннями першого радикалу в поєднанні із позитивними - другого.

## ВИСНОВКИ

В дослідженні вирішено важливе завдання - з'ясовано патогенетичні взаємозв'язки між параметрами дизадаптозу, дизметаболізму, імунодисфункції, сечового синдрому і клінічними проявами, а також показано можливість прогнозування на їх основі ефективності імунореабілітації учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит.

1. Проведене комплексне дослідження притаманних відхилень від норми показників білково-азотистого, ліпідного і вуглеводного обмінів та функціонального стану головних адаптивних систем у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на калькульозний пієлонефрит, котрі прибувають на реабілітацію на курорт Трускавець, свідчить за дизадаптоз.

2. В результаті виявленої залежності метаболічно – гормональних порушень, обумовлених нозологічною формою калькульозного пієлонефриту, отримано 4 кластери. До першого кластеру увійшло 38 осіб, із них 16 - хворих на КПН з латентним перебігом, 12 - на асептичний уролітіаз, 8 - на КПН в активній фазі, 2 - на КПН в фазі ремісії. Другий кластер склали 7 пацієнтів, із них 2 - хворих на КПН з латентним перебігом, 3 - на асептичний уролітіаз, 2 - на КПН в активній фазі. В третій кластер увійшли 7 осіб, хворих на асептичний уролітіаз та 2-латентний перебіг. Четвертий кластер склали 8 хворих на КПН в фазі ремісії та 8 осіб з асептичним уролітіазом. Методом дискримінантного аналізу відібрано 22 класифікуючі параметри, з-поміж яких найбільш суттєві - рівні в сечі та плазмі молекул середньої маси, активність каталази і псевдохолінестерази плазми, а також урикемія.

3. Клінічним проявом дефіциту факторів антибактеріального захисту є параметри сечового синдрому. Максимальна бактерійурія (на межі між "середньою" і "слабкою"), виявлена в II кластері, дещо меншою кількісно, але в межах "слабко вираженої" - в I кластері; натомість в III і IV кластерах бактерійурія знаходиться на межі між градаціями "дуже слабо" і "слабко" вираженими. Стан основних ниркових функцій залишається задовільним, що досягається включенням компенсаторних механізмів.

4. Коефіцієнт метаболічно-фагоцитарного спряження - доля суттєвих кореляційних зв'язків - мінімальний за умов асептичного уролітіазу, при обтяженні останнього латентним запальним процесом коефіцієнт спряження підвищується в 1,84 р, маніфестація запалення супроводжується дальшим посиленням спряження параметрів в 1,78 р порівняно із латентною фазою чи в 3,3 р порівняно з асептичною. Разом з тим, за умов стихання запалення міра метаболічно-фагоцитарного спряження залишається значною, ближчою до такої в активній фазі, ніж в латентній. Описана послідовність змін коефіцієнт спряження має місце і у метаболічно-Т-,В-клітинних кореляціях: розвиток латентного процесу асоціюється із посиленням спряження в 1,77 р, натомість досягнення ремісії відбувається на тлі ще сильнішого спряження параметрів метаболізму і Т-,В-клітинного імунітету.

5. Імунодисфункція зумовлена метаболічно-гормональними чинниками. Так, виявлено, що дуже сильно підлеглі впливу відносний вміст Т-лімфоцитів, концентрація IgM та природна кіллерна активність. Сильна залежність виявлена для натуральних кіллерів, IgG, антитілазалежної цитотоксичності, теофілінрезистентних Т-лімфоцитів і Т-кіллерів. Детермінація середньої міри має місце стосовно відносного і абсолютного вмісту теофілінчутливих Т-лімфоцитів, реакції бласттрансформації Т-лімфоцитів на ФГА, відносного вмісту субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів, активності лізоциму, абсолютного вмісту Т-популяції, рівня IgA, комплемента і фібронектину. Решта 12 параметрів детермінуються метаболічно-гормональними чинниками слабо, але закономірно. Лише для рівня крупних ЦІК не виявлено значущого зв'язку ні з метаболічним, ні з гормональним параметрами.

6. Кінцевий стан імунітету та сечового синдрому закономірно зумовлений сукупністю початкових метаболічних та гормональних параметрів і може бути спрогнозований з точністю 95,7%.

## ПУБЛІКАЦІЇ ЗА ТЕМОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Флонт І.С., Тимочко О.Б., Зав'ялова О.Р. Сечовий синдром і функціональний стан нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Самогенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 30-36.

2. Зав'ялова О.Р., Чапля М.М., Грицак Л.Я., Алексеев О.І., Флюнт І.С. Стан захисних систем у урологічних хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 59-72.
3. Попович І.Л., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г. Імунітет і загальні адаптаційні реакції та метаболізм // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 86-114.
4. Попович І.Л., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г., Грінченко Б.В., Бариляк Л.Г. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан адаптації// Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 121-132.
5. Флюнт І.С., Алексеев О.І., Зав'ялова О.Р., Тимочко О.Б., Величко Л.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан сечового синдрому і ниркових функцій // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 143-146.
6. Флюнт І.С., Тимочко О.Б., Алексеев О.І., Зав'ялова О.Р. Клінічна ефективність бальнеотерапії ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.-К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 147-153.
7. Зав'ялова О.Р., Попович І.Л., Чебаненко Л.О. Метаболічно-гормональні фактори імунодисфункції // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 66-98.
8. Попович І.Л., Флюнт І.С., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем // Чорнобиль, пристосувально-захисні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 99-124.
9. Зав'ялова О.Р. Взаємозв'язки між метаболічним та імунним статусом у ліквідаторів аварії на ЧАЕС при різних формах урологічної патології // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- №3.- С. 72-74.
10. Зав'ялова О.Р. Взаємозв'язки між загальною антипротеазною активністю крові та деякими параметрами імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- №2.- С. 45-48.
11. Чапля М.М., Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Грицак К.Г., Величко Л.М., Подебрій І.С., Гребінюк А.І. Стан захисних систем у хворих на калькульозний пієлонефрит в різних фазах патологічного процесу // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 35-49.
12. Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Ковальський С.В., Пікуш В.М. Метаболічний супровід загальних адаптаційних реакцій на бальнеотерапію на курорті Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, №2.- С. 50-58.
13. Зав'ялова О.Р. Метаболічно-гормональні образи ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі прибувають на курорт Трускавець // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №3.- С. 26-32.
14. Зав'ялова О.Р., Попович І.Л. Метаболічні і гормональні чинники імунодисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №2.- С. 43-58.

Відділ експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, КП №2 ЗАТ "Трускавецькурорт"

Дата поступлення: 15.01 2008 р.