

**САНОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ РЕАБІЛІТАЦІЇ
НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ УРОЛОГІЧНИХ
ХВОРИХ ЧОРНОБИЛЬСЬКОГО
КОНТИНГЕНТУ**

/За редакцією І.Л. ПОПОВИЧА і І.С. ФЛЮНТА/

КИЇВ – 2003

Комп'ютерпрес

УДК 612.017.1:616.155:616-001.26-02

Рецензенти: д.м.н. БИЦЬ Ю.В.; д.м.н. ГОЖЕНКО А.І.; д.м.н. ДРАННИК Г.М.

Автори: І.Л. ПОПОВИЧ, І.С. ФЛЮНТ, О.І. АЛЕКСЕЄВ, Л.Я. ГРИЦАК, Б.В. ГРІНЧЕНКО, Л.Г. БАРИЛЯК, А.Я. БУЛЬБА, М.М. ЧАПЛЯ, В.Р. БІЛАС, О.Р. ЗАВ'ЯЛОВА, Р.Г. ЦЕРКОВНЮК, О.Б. ТИМОЧКО, Л.М. ВЕЛИЧКО

Присвячується 95-річчю патріарха української науки, організатора академічного відділу на курорті Трускавець академіка Серкова Пилипа Миколайовича

САНОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ УРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ЧОРНОБИЛЬСЬКОГО КОНТИНГЕНТУ / За ред. І.Л. Поповича і І.С. Флюнта.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.

В монографії досліджено стан параметрів захисно-приспосувальних систем (ЗПС) ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз і калькульозний пієлонефрит. Використовуючи авторські і модифіковані методологічні підходи, показано, що обстежені характеризуються в цілому дизадаптозом, що супроводжується імунодисфункцією (депресією фагоцитарної, Т-клітинної і кіллерної ланок у поєднанні з активацією В-ланки імунітету). Імунодисфункція поєднується із коагулопатією. Виявлено чіткі розходження стану ЗПС між окремими нозологічними групами ліквідаторів, на підставі яких висунута концепція про обумовленість ускладнення асептичного уролітіазу пієлонефритом критичним ослабленням ЗПС, міра якого визначає фазу процесу. Відібрані найбільш інформативні параметри ЗПС та метаболізму. Продемонстровано високу інформативність коефіцієнта спряження параметрів ЗПС. Показано, що функціональні порушення нирки зв'язані з виразністю запального процесу, імунодисфункції і дизадаптозу. Продемонстровано, що бальнеотерапія на курорті Трускавець (пиття біоактивної води Нафтуся, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК) зменшує виразність дизадаптозу, імунодисфункції та коагулопатії, що, своєю чергою, сприяє ослабленню чи ліквідації запального процесу в ураженій нирці і, в остаточному підсумку, повному чи частковому відновленню головних ниркових функцій. З метою підвищення ефективності реабілітації запропоноване додаткове використання фітоадаптогенів (фітокомпозицій "Бальзам Біттнера" і "Бальзам Кримський", а також жень-шеню).

Ключові слова: ліквідатори аварії на ЧАЕС, дизадаптоз, імунодисфункція, гемостаз, ліпопероксидація, уролітіаз, калькульозний пієлонефрит, бальнеотерапія, курорт Трускавець, фітоадаптогени.

Книга адресована курортологам, фітотерапевтам, спеціалістам з реабілітації, урологам, радіобіологам.

Видання рекомендовано до друку Вченою Радою Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол № 11 від 23 жовтня 2003 р.).

ISBN 966-95874-9-2

© І.Л. Попович, І.С. Флюнт, О.І. Алексєєв, Л.Я. Грицак та ін. 2003 р.

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2003 р.

Підписано до друку 30.12.2003р.

Комп'ютерна верстка: Гучко Б.Я. Друк: МП "Плеяда", свідоцтво № 16-р від 04.02.1994 р.

82200, м. Трускавець Львівської обл., бульвар Ю.Дрогобича, 1.

Формат: А4. Ум. др. арк. 30,9. Папір друк. № 2. Гарнітура Таймс. Друк офсетний.

Наклад 300 прим. Зам. № 220

ЗМІСТ	Стор.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП (Флюнт І.С., Грицак Л.Я., Алексєєв О.І.).....	7
РОЗДІЛ 1. ЧОРНОБИЛЬ, ІМУНІТЕТ, НИРКИ (Попович І.Л., Бульба А.Я., Чапля М.М.).....	8
Патогенні чинники чорнобильської катастрофи.....	8
1.1. Малі дози іонізуючої радіації і імунна система.....	9
1.2. Радіація і нирки.....	19
1.3. Бактеріологічні та імунологічні аспекти пієлонефриту.....	21
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ (Флюнт І.С., Грицак Л.Я., Білас В.Р.).....	26
2.1. Клінічна характеристика хворих.....	26
2.2. Методи дослідження.....	27
2.3. Методи лікування.....	29
РОЗДІЛ 3. СЕЧОВИЙ СИНДРОМ І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС (Флюнт І.С., Тимочко О.Б.).....	30
3.1. Сечовий синдром.....	30
3.2. Функціональний стан нирок.....	32
РОЗДІЛ 4. СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС (Флюнт І.С., Бульба А.Я., Попович І.Л., Грицак Л.Я., Чапля М.М., Білас В.Р.).....	37
4.1. Фагоцитарна ланка імунітету.....	37
4.2. Т-,В- та киллерна ланки імунітету.....	45
4.3. Інтегральна оцінка імунного статусу.....	52
4.4. Гемостаз.....	55
РОЗДІЛ 5. СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У УРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ, НЕ ПІДЛЕГЛИХ ДІЇ ЧИННИКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС (Чапля М.М., Грицак Л.Я., Алексєєв О.І., Флюнт І.С.).....	59
5.1. Фагоцитарна ланка імунітету.....	59
5.2. Т-,В- та киллерна ланки імунітету.....	62
5.3. Гемостаз.....	69
РОЗДІЛ 6. МІЖСИСТЕМНІ І ВНУТРІШНЬОСИСТЕМНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПАРАМЕТРІВ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ (Флюнт І.С., Чапля М.М., Попович І.Л.).....	73
6.1. Загальні положення.....	73
6.2. Міжсистемні гемостазіо-імунні взаємозв'язки.....	76
6.3. Внутрішньосистемні взаємозв'язки Т-, В- і фагоцитарної ланок.....	80
РОЗДІЛ 7. ІМУНІТЕТ І ЗАГАЛЬНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМ (Попович І.Л., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г.).....	86
7.1. Модифікація типування загальних адаптаційних реакцій, розробка методики їх ранжування і квантифікації.....	94
7.2. Взаємозв'язки між адаптацією і імунітетом.....	95
7.3. Метаболічні чинники імунодисфункції.....	102
РОЗДІЛ 8. ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ІМУННОГО СТАТУСУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ НИРОК ТА СЕЧОВОГО СИНДРОМУ (Флюнт І.С., Грицак Л.Я., Алексєєв О.І.).....	115
8.1. Імунний статус і сечовий синдром.....	115
8.2. Імунний статус і ниркові функції.....	116
РОЗДІЛ 9. ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН АДАПТАЦІЇ (Попович І.Л., Зав'ялова О.Р., Церковнюк Р.Г., Грінченко Б.В., Бариляк Л.Г.).....	121
9.1. Функція головних адаптивних залоз і загальні адаптаційні реакції.....	124
9.2. Метаболічний супровід загальних адаптаційних реакцій.....	128
РОЗДІЛ 10. ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ (Флюнт І.С., Грицак Л.Я., Грінченко Б.В., Алексєєв О.І.).....	133
10.1. Фагоцитарна ланка імунітету.....	135
10.2. Т-ланка імунітету.....	137
10.3. В-ланка імунітету.....	138
10.4. Киллерна ланка імунітету.....	139
10.5. Гемостаз.....	140
РОЗДІЛ 11. ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН СЕЧОВОГО СИНДРОМУ І НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ (Флюнт І.С., Алексєєв О.І., Зав'ялова О.Р., Тимочко О.Б., Величко Л.М.).....	143
11.1. Сечовий синдром.....	143
11.2. Ниркові функції.....	144
РОЗДІЛ 12. КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС (Флюнт І.С., Тимочко О.Б., Алексєєв О.І., Зав'ялова О.Р.).....	147
12.1. Динаміка вираженості клінічних синдромів.....	147

12.2. Зумовленість клінічного ефекту бальнеотерапевтичного комплексу його адаптогенними і імуномодулювальними властивостями.....	148
РОЗДІЛ 13. ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ШЛЯХОМ ДОДАТКОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОАДАПТОГЕНІВ (Грінченко Б.В.).....	154
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	170
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	173

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

CD - кластер диференціації
ERBF - ефективний нирковий кровоплин
ES - екскреторний сегмент
Ig - імуноглобуліни
ISA - індекс секреторної активності
IW - індекс Вінтера
KYO - колонієутворююча одиниця
Lys - лізоцим
Neu - нейтрофіли
NK- натуральні кіллери
RE - швидкість екскреції радіофармакону
RS - швидкість секреції радіофармакону
Sn - узагальнюючий (сумарний) індекс стану імунної ланки із врахуванням п параметрів
SS - секреторний сегмент
TNF - туморо-некротизуючий фактор
VS - васкулярний сегмент
АГК - альбуміно-глобуліновий коефіцієнт
АлТ - аланінова трансаміназа
АМо - амплітуда моди
Бк - беккерель
БІЗН - бактерицидна здатність нейтрофілів
ВГЛ - великий грануловмісний лімфоцит
ВКІГ - варіаційна кардіоінтервалографія
ВРР - високі рівні реактивності
ВСД - вегетативно-судинна дистонія
ГПО - глутатіонпероксидаза
Гр - грей
Еа-РУЛ - "активні" лімфоцити
ЕАС-РУЛ - лімфоцити, що утворюють розетки з еритроцитами барана за присутності комплемента
Е-РУЛ - лімфоцити, що утворюють розетки з еритроцитами барана спонтанно
ЕТІ - ерготропний індекс
ЕТТІ - ерготропно-трофотропний індекс
Е_{тфр}-РУЛ - теофілінрезистентні лімфоцити
Е_{тфч}-РУЛ - теофілінчутливі лімфоцити
ЗАПА - загальна антипротеолітична активність
ЗАРО - загальна адаптаційна реакція організму
Зв - зіверт
ІАП - індекс адаптації Поповича
ІБЦ (ІВС) - індекс бактерицидності
ІВ – інтегральний індекс валідності
ІПІ - інтегральний індекс патології
ІПС - інтегральний індекс імунного статусу
ІК - індекс кіллінгу
ІЛ- інтерлейкін
ІНБ - індекс напруження Баєвського
ІОГТТ - індекс орального глюкозотолерантного тесту
ІП - індекс працездатності
ІХС - ішемічна хвороба серця
Кі – кюрі
КПН – алькульозний пієлонефрит
КПП - компенсаторно-приспосувальні процеси
КС - кетостероїди
ЛПІ - ліпопротеди
МіФЄ - мікрофагоцитарна ємність
Мо - мода
МЧ (MN) - мікробне число
НРР - низькі рівні реактивності
НЦД - нейро-циркуляторна дистонія
ОКС - оксикортикостероїди
ПА - підвищена активація
ПІК - повільнореагуючий інгібітор калікреїну
ПК - прекалікреїн

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів
ПРА - протамінрозщеплювальна активність
РБТЛ - реакція бласттрансформації лейкоцитів
СА - спокійна активація
САС - симпато-адреналова система
СН - середня норма
ССВН - середня статево-вікова норма
СТІ - сумарний тиреоїдний індекс
 $T_{1/2}Cl$ - час напівочищення крові від ізотопу
 $T_{1/2}max$ - час напіввиведення ізотопу
 T_3 - трийодтиронін
 T_4 - тироксин
 $Tmax$ - час максимального накопичення ізотопу
ТТГ - тиреотропний гормон
ТТІ - трофотропний індекс
ФГА - фітогемагглютинін
ФІ (FI) - фагоцитарний індекс
ФЧ - фагоцитарне число
ХС - холестерин
ЦК (CIC) - циркуляційні імунні комплекси
ЦХ - цитохром
ЧАЕС - чорнобильська атомна електростанція
ШПК - швидкореагуючий інгібітор калікреїну

ВСТУП

Чорнобильська катастрофа, на превеликий жаль, доповнила перелік контингентів хворих, котрі підлягають санаторно-курортному лікуванню і реабілітації, ще одним - потерпілими від її наслідків, зокрема ліквідаторами аварії та мешканцями радіаційно забруднених теренів. Головні чинники катастрофи - малі дози іонізуючої радіації і хронічний психо-емоційний стрес - спричинили розвиток так званого "чорнобильського синдрому" [27], кардинальною ознакою якого є ослаблення захисно-приспосувальних механізмів [5,46]. Захисні механізми організму функціонують в рамках взаємозв'язаних систем: імунітету, неспецифічного захисту, гемостазу (коагуляції і фібринолізу) та калікреїн-кінінової [172,186,287]. Дранником Г.М. [186] вжито з цієї нагоди влучний термін "система чотирьох систем". Межі між переліченими системами досить умовні, деякі автори розглядають фагоцитарну систему в якості вродженої, неспецифічної ланки імунної системи, поряд із її набутими, специфічними Т- і В-ланками. З іншого боку, загальновизнано, що імунна система складає із нервовою і ендокринною триєдину регуляторну систему організму, призначення якої полягає у підтриманні гомеостазу за умов несприятливих стосовно нього впливів ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи.

Порушення механізмів адаптації і захисту від інфекції лежать в основі патогенезу низки захворювань, зокрема урологічних, які у післяаварійний період розвинулися у ліквідаторів – завідомо "практично здорових" мужчин 20-40 років.

Відомо, що уролітіаз обтяжується пієлонефритом в 50-100% хворих. Згідно з сучасними поглядами, виникнення та перебіг пієлонефриту детермінується взаємодією інфекта із захисними механізмами організму. Тому за умов ослаблення останніх розвиток інфекційного запального процесу може ініціюватися умовно патогенною ендогенною мікрофлорою [78,186,190,408,637].

Названі захисні системи підлеглі негативному впливу ряду чинників, в тому числі малих доз радіації і стресу, дії яких, в свою чергу, зазнали учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС). Стан захисних систем у ліквідаторів систематично відстежується [1,11,53,55-57,98,101,114,117,139,143,166,201,206,209,247-250,254,255,260,273,334,341,343,344,355,365, 411,432,433,442,446, 447,453,489,497,509,607-610,612,619,647,654-656,659,661,664,666,668,671,686,692, 695-700,702-704,707,717-724,733,735,740,743,746], проте без врахування їх взаємозв'язків як між собою, так і з ендокринним і метаболічним статусом організму. Але саме це особливо актуальне в світлі положення про інформаційно-прогностичну цінність визначення ступеню скорельованості параметрів імунного статусу, який суттєво відрізняється у здорових осіб та тих, що перебувають в фазах ремісії, латентного чи активного інфекційного процесу [296]. Відсутні дослідження взаємозв'язків між сечовим синдромом, функціями нирок та станом контактних захисних систем організму.

Дослідження впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на стан захисно-приспосувальних систем різних категорій потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи на момент початку нашої роботи мали фрагментарний характер і не містили аналізу провідних патогенетичних механізмів [5,10,13-15,18-24,109,115,434-437,623-626].

З огляду на те, що система захисно-приспосувальних механізмів лежить в основі саногенезу [529], цілком логічно, що препаратами вибору для реабілітації осіб чорнобильського контингенту вважаються адаптогени [55-58.60]. Багаторічними дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології доказана притаманність головним бальнеочинникам курорту Трускавець, передовсім біоактивній воді Нафтуся, адаптогенних властивостей [5,229-234,417-425]. Звідси випливає припущення про можливість потенціювання адаптогенної дії стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту шляхом додаткового застосування інших адаптогенних засобів, зокрема рослинного походження. Актуальність цієї проблеми зумовлена тим, що у значної долі осіб цілковитої нормалізації параметрів захисно-приспосувальних механізмів традиційними методами досягти не вдається. Викладене зумовило появу нового напрямку досліджень на стику радіобіології, імунології, гемостазіології, адаптаційної медицини, бальнеології і фітотерапії, котрі впродовж 1993-2002 рр. проводяться трускавецькою науковою школою бальнеології.

Метою нашого дослідження було в'яснити роль стану захисно-приспосувальних систем (імунної, гемостазної, кортико-адреналової, тиреоїдної, оксидативно-антиоксидативної) в патогенезі і саногенезі хронічного калькульозного пієлонефриту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та обґрунтувати удосконалення його санаторно-курортного лікування і метафілактики з використанням трускавецького бальнеотерапевтичного комплексу та фітоадаптогенів.

РОЗДІЛ 1

ЧОРНОБИЛЬ, ІМУНІТЕТ, НИРКИ

В структурі захворюваності різних контингентів населення, потерпілого від наслідків чорнобильської катастрофи, патологія нирок посідає скромне місце, попадаючи у розряд "інші" (17,4%), тоді як найпоширенішими є захворювання серцево-судинної системи (27,2%), травлення (22,3%), нервової (17,9%), органів дихання (6,2%), гематологічні (4,9%), онкологічні (4,1%) [580].

Лютько А.А. [322] серед 362 ліквідаторів у 16% виявив патологічні зміни у загальному аналізі сечі, з них у 48% - протеїнурію з еритроцитурією, у 14% - еритроцитурію, у 16% - протеїнурію ($>0,033\%$), у 9% - лейкоцитурію, у 13% - поєднання лейкоцитурії з протеїнурією і еритроцитурією. Ще у 4% ліквідаторів, серед яких були і особи без патологічних змін сечі, виявлена ферментурія (підвищення активності γ -глутамілтранспептидази у 3,6 раза; лейцинамінопептидази - у 1,9 раза; катепсину D - у 5,6 раза), що відображує деструктивні процеси епітелію ниркових каналців.

Данилаш М.М. та ін. [171] серед 60 ліквідаторів 1986-87 р.р., опромінених в дозі 10-50 сГр, госпіталізованих з діагнозом ВСД або НЦД, у 52% констатували латентну форму хронічного гломерулонефриту.

Тим не менше, за даними Аміразяна С.А. та ін. [27], які ґрунтуються на аналізі 5200 історій хвороби ліквідаторів 1986-1990 р.р., частість нефролітіазу та пієлонефриту в 1986-1988 р.р. складала 1%, 1990-1992 р.р. - 2-4%, в 1994 р. - 7%, тоді як дисциркуляторної енцефалопатії - 98%, тиреопатії - 45%, патології шлунково-кишкового тракту - 46%, гіпертонічної хвороби - 28%, ІХС - 12%, хронічних неспецифічних захворювань легень - 12%. Бажан К.В. [46], приводячи динаміку виникнення основних захворювань у 420 ліквідаторів за період 1986-94 р.р., констатує наявність гіпертонічної хвороби у 37%, ІХС - у 15%, НЦД - у 12%, холециститу - у 23%, гепатиту - у 19%, тиреопатії - у 12%, натомість про урологічну патологію не згадує зовсім.

Звідси і недостатня увага дослідників до даної проблеми, якщо судити за відносною кількістю публікацій. На цьому фоні справжньою, на жаль, науковою сенсацією стала низка повідомлень колективу авторів, очолюваного корифеєм урології і всієї української науки академіком Возіановим О.Ф., про передраковий стан слизової сечового міхура практично всіх осіб, підданих дії малих доз радіації, а також чітку тенденцію до росту захворюваності на рак простати, сечового міхура та нирок на теренах, забруднених радіонуклідами [121,122,395,443-445].

В поле наших наукових інтересів, з огляду на профіль курорту Трускавець, були включені учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС ("ліквідатори" 1986-1987р.р.) з уролітіазом (нефролітіазом), як асептичним, так і ускладненим вторинним пієлонефритом, вперше виявленим у них у післяліквідаційний період. Нами зроблено спробу проаналізувати можливу роль факторів чорнобильської катастрофи у патогенетичних механізмах розвитку нефролітіазу та вторинного калькульозного пієлонефриту. Для цього спочатку охарактеризуємо самі чинники катастрофи, потім зупинимось на ключових ланках патогенезу нефролітіазу та пієлонефриту.

В структурі захворюваності ліквідаторів особливе місце займає синдром вегетативної дистонії. У більшості випадків він виникав під час чи впродовж перших місяців після участі у аварійних роботах.

За даними Аміразяна С.А. та ін. [27], які базуються на аналізі 5200 історій хвороби, у 1986 р. частість ВСД складала 39%, тоді як 47% ліквідаторів залишались практично здоровими. У 1988 р. частість ВСД зросла до 53%, натомість здорових - знизилась до 31%, головним чином, за рахунок зростання з 9% до 23% частоті патології шлунково-кишкового тракту. У 1990 р. практично здорових ліквідаторів вже не було виявлено, натомість досягла піку частість ВСД (64%), зросла до 39% патологія ШКТ, з 9-11% до 25% - дисциркуляторної енцефалопатії, з 1-6% до 17% - гіпертонічної хвороби. В наступний період відбулася швидка трансформація ВСД у дисциркуляторну енцефалопатію, частість якої стала домінуючою (71%), та гіпертонічну хворобу (23%) із зниженням частоті ВСД до 28%. Слід відзначити ріст тиреопатій із 5-14% до 28% при збереженні частоті дигестивної патології (44%). В 1994 р. діагноз дисциркуляторної енцефалопатії було виставлено 98% обстежених, тоді як ВСД - лише 2%. При цьому на одного ліквідатора 1986-87 р.р. припадало в середньому 2,4 нозологічної одиниці, тобто дисциркуляторна енцефалопатія поєднувалася ще з 1-2 патологіями, найчастіше ШКТ (46%), тиреопатією (45%), рідше - гіпертонічною хворобою (28%), ІХС (12%), хронічними неспецифічними захворюваннями легень (12%), нефролітіазом та пієлонефритом (7%). До слова, Бажан К.В. [46] через 8 років після аварії діагностувала серед 420 ліквідаторів 586 захворювань, тобто 1,4 на особу. При цьому частість НЦД складала 12%, гіпертонічної хвороби - 37%, ІХС - 15%, холециститу і гепатиту - 41%, ВХ і гастриту - 34%.

Проаналізувавши отримані результати, автори дійшли висновку про можливість об'єднати відзначену у ліквідаторів досить однотипну неврологічну симптоматику та різноманітну соматичну патологію, яка не має якісних відмінностей від такої у інтактного населення, терміном "чорнобильський синдром".

1.1. Патогенні чинники чорнобильської катастрофи

Зрозуміло, що головним патогенним чинником аварії на ЧАЕС вважається іонізуюча радіація, зумовлена в перший, короткочасний період, інкорпорацією радіонуклідів йоду, а в наступний, тривалий - ^{134}Cs , ^{137}Cs , ^{90}Sr , а також, в меншій мірі, трансуранових елементів. Проте медичні наслідки катастрофи виявилися значно важчими від сподіваних, виходячи з отриманої ефективної дози (1-20 сЗв). Так, найважливіший показник здоров'я популяції - частка осіб, означених як "здорові", вже у 1993 р. був знижений порівняно із 1986 р. у 1,6-2,2 рази;

загальна захворюваність зросла на цей час в 2,6 рази. Така ситуація стала можливою або внаслідок недооцінки дози радіації, або взаємодії радіаційного чинника з іншими [723]. В якості останніх розглядають стрес, хімічні поллютанти (важкі метали, пестициди тощо), незбалансовану дієту, гіповітамінози [56-60,168, 292,489,491,686,704].

Потерпілі внаслідок радіаційної катастрофи утворюють 5 контингентів радіаційного ризику, які суттєво відрізняються між собою як за величиною сумарної отриманої дози радіації, так і за розподілом цієї дози в часі і просторі [56-60]. Передовсім, це працівники ЧАЕС (біля 0,5 тис. чол.), котрі захворіли на гостру променеву хворобу I-IV ст., отримавши за короткий час дози порядку 1,2-20 Гр і більше. Далі - мешканці 30-км-зони (116 тис. чол.), евакуйовані впродовж перших 3-4 днів після аварії, котрі за цей час встигли отримати дозу 0,25-1 Гр і більше шляхом зовнішнього опромінення, за іншими даними [618] - в середньому 12-18 мЗв, максимум - 130 мЗв. Окремо розглядаються вагітні жінки і діти, опромінені *in utero*, а також нащадки осіб із всіх контингентів. Найчисельнішим контингентом (1,8 млн. чол.) є мешканці теренів, забруднених радіонуклідами, передовсім ^{137}Cs щільністю 1-40 Кі/км² (37-1480 кБк/м²). Середня індивідуальна ефективна доза за рахунок аварії в даний час співрозмірна з дозами від природної радіоактивності навіть на найзабрудненіших теренах, складаючи 0,1-0,5 сЗв/рік [415]. При цьому 20-30% сумарної (70-річної) "аварійної" дози було реалізовано впродовж перших 2 місяців на щитовидну залозу за рахунок короткоживучих ізотопів йоду [307]. Найопроміненішою категорією є понад 600 тис (в Україні - 180 тис.) ліквідаторів - головним чином, початково здорових мужчин 20-40 років, котрі були піддані підгострому (впродовж кількох тижнів) зовнішньому і внутрішньому променевому впливу. Даний контингент досить неоднорідний. Так, якщо учасники початкового етапу аварійних робіт (перші 2 тижні) отримали ефективне дозове навантаження пересічно, за різними даними, 15-20 сЗв, 5-100 сЗв, максимум 1-3 Зв, то за другу половину травня-червень 1986 року - лише 2-3 сЗв, а дози, отримувані під час вахт в період кінець 1987 - середина 1988 р.р., не перевищували порога чутливості дозиметра (0,1 мЗв) [56,58,263,618]. Дещо інші цифри приводять Аміразян С.А. та ін. [27]: середня доза опромінення ліквідаторів 1986-87 р.р. складає 17,8-18,4 сГр, тоді як учасників робіт у 1989-90 р.р. - 3,7-3,8 сГр.

За іншою градацією виділяють 5 категорій ліквідаторів: I-II - ті, що отримали дозу понад 25 сГр, III - в межах 10-24,9 сГр, IV - 5-9,9 сГр, V - 0,1-4,9 сГр, а також окрему категорію без задокументованої дози [370].

Принагідно зауважимо, що у 2/3 ліквідаторів, котрі прибувають на реабілітацію в санаторій МВС курорту Трускавець, поглинена доза опромінення знаходиться в діапазоні 1-25 сГр [15]. У всіх 56 ліквідаторів із НЦД, які реабілітувалися в Одесі, сумарна доза зовнішнього і внутрішнього опромінення не перевищувала 25 сГр [304]. Данилаш М.М. та ін. [171] серед 60 спостережуваних на курорті Закарпаття ліквідаторів у 42 констатували дозу 10-25 сГр, у 18 - 26-50 сГр. Баріляк І.Р. і Демина Э.А. [61] впродовж 1990-1996 р.р. обстежували 400 ліквідаторів із задокументованими дозами 2,5-39 сГр, середня доза по вибірці складала 20 сГр, що співпадає з даними Лихтарева І.А. и др. [307]: 20 сЗв в ліквідаторів 1986 р. і 7 сЗв - 1987 р.

Для оцінки біологічної значущості вказаного діапазону доз слід звернутися до їх шкали, запропонованої Коваленком О.М. [263]. Проаналізувавши існуючі погляди, автор виділяє зону надмалих доз (10^{-6} - 10^{-4} Гр), які чинять стохастичні ефекти, дуже малих доз (10^{-4} - 10^{-1} Гр), стимуляційні ефекти яких переважають деструктивні, власне малих (0,1-1Гр), в інтервалі яких відношення стимуляційних і деструктивних ефектів в інтегральному вираженні істотно індивідуалізоване, підлегле міжіндивідуальній варіабельності. Після вказаних "субклінічних" діапазонів доз ідуть добре вивчені і описані в літературі клінічні дози: кістково-мозкові, сублетальні, летальні, надлетальні.

Отже, основна маса ліквідаторів отримала малі чи навіть дуже малі дози іонізуючої радіації.

1.2. Малі дози іонізуючої радіації і імунна система

Відомо, що імунна система є лабільна, тому будь-які серйозні зміни середовища проживання відбиваються на функціональній активності імунно-компетентних клітин. Різноманітні несприятливі чинники змінюють баланс компонентів імунної системи, призводять до перенапруження, виснаження і порушення координації між її ланками і розвитку імунodefіциту. Про стан імунної системи зазвичай судять за результатами тестування трьох основних популяцій клітин, які її формують: фагоцитів, котрі забезпечують поглинання і перетравлення чужих і власних зруйнованих структур; В-лімфоцитів, котрі продукують антитіла імуноглобулінової природи для нейтралізації чужерідних агентів і прискорення фагоцитозу; Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, котрі розпізнають антигени та регулюють взаємодію клітин в межах системи, використовуючи спеціальні медіатори (лімфокіни) і здійснюють різні ефекторні функції (лізис пошкоджених чи інфікованих клітин, аттракція фагоцитів до зони запалення) [752]. Оцінюючи зміни активності компонентів імунної системи, можна зробити заключення про існування деяких зовнішніх чинників, які індують ці зміни. З цієї точки зору поява і персистенція дисбалансу імунної системи може вважатися результатом функціонування організму в несприятливих умовах. Оцінка впливу факторів довкілля на функціонування імунної системи повинна базуватися на визначенні полярності змін, які реєструються в популяції в цілому [690].

Клітини імунної системи, поряд з клітинами тканин репродуктивних органів, вважаються критичними популяціями при дії іонізуючого випромінювання [36,198]. Тому зміни в цій системі за даних умов можуть служити одним із об'єктивних показників стану опроміненого організму. Численні дослідження в цьому напрямку, проведені в "дочорнобильський період", все ж мало дають для оцінки та прогнозування стану імунної системи потерпілого контингенту, позаяк більшість авторів оперували дозами в межах 1-10 Гр [371], тоді як актуальними є межі 0,1-50 сГр (див. попередній огляд).

Малижєв В.О. і Шарафан В.А. [331] на основі результатів експериментів на лінійних мишах створили робочу класифікацію імунних зрушень при дії на організм іонізуючої радіації в діапазоні доз від 0 до 8 Гр. В її основу покладена здатність тварин формувати гуморальні та клітинні реакції імунітету на антигени еритроцитів барана. Ними показано, що при дозах опромінення до 30 сГр має місце зростання імунної відповіді, і це пов'язане з радіоіндукованою стимуляцією процесів проліферації лімфоцитів, насамперед Т-гелперів. При збільшенні дози від 30 до 60 сГр поряд з ознаками активації проліферації лімфоцитів наявними стають і процеси загибелі клітин. За цих умов відзначається деяке гальмування гуморальних реакцій з одночасним посиленням клітинних реакцій імунітету (відносним збільшенням Т-цитотоксичних клітин), проте така інверсія імунної відповіді, на думку авторів, не може розглядатися тільки з точки зору збільшення кількості потенційних ефекторів клітинного імунітету. Не виключено, що одночасно активуються і Th1-лімфоцити, які є основними індукторами клітинних реакцій. При дальшому зростанні дози (60-150 сГр) реєструється активація як гуморальних, так і клітинних реакцій імунітету попри загальне зниження кількості лімфоїдних клітин в організмі. На думку авторів, в цих умовах встановлюється нормальний баланс між субпопуляціями клітин з одночасним посиленням їх гіперактивності та ушкодженням механізмів, які в нормі контролюють інтенсивність імунної відповіді. Досягнення дози 300 сГр викликає суттєву депресію імунних реакцій, що пов'язане зі значним зниженням кількості лімфоцитів усіх класів. Авторами також встановлено, що при дії опромінення в дозі 50 сГр має місце активація антитілогенезу специфічними В-лімфоцитами та їх нащадками. Одночасно стимулюється продукція і автоантитіл, зокрема антиеритроцитарних, як це показано в експерименті із 6-місячним введенням щурам ^{137}Cs в дозі 600 Бк щодобово. Важливо відзначити, що автоімунні реакції реєструються і через 3 міс. після припинення надходження радіонукліду, коли він практично вже відсутній в організмі. Автори дійшли висновку, що їх дані спростовують тезу про можливу імунодепресивну дію невеликих рівнів радіації. За даних умов організм цілком здатний протидіяти антигенній експансії. З іншого боку, активація імунної системи малими дозами радіації на тлі передіснуючих алергічних чи автоімунних станів може бути шкідливою для організму.

В огляді Сахно Т.О. та ін. [484] зазначено, що зниження числа тимоцитів реєструється уже при дозах біля 5 сГр. Майже половина тимоцитів кіркового шару вилочкової залози гине від опромінювання в дозах 2-3 сГр, натомість медулярні тимоцити, тобто фенотипово зрілі, функціонально активні, диференційовані на гелперну і супресорну субфракції, значно радіорезистентніші (D_0 3,0-3,5 Гр). Припускається, що опромінення гетерогенних клітинних популяцій системи гемопоєзу та периферійної крові зумовлює два різноспрямовані ефекти: інтерфазну загибель радіоуразливих клітин (лімфоцитів, незрілих попередників еритро-, мієло- та лімфопоєзу) та постпроменеєве прискорення процесів дозрівання радіорезистентних популяцій. При аналізі змін імунного статусу у осіб, котрі стали жертвами аварій на ядерних об'єктах констатовано однотипну динаміку: впродовж перших трьох діб після аварійного опромінення суттєво знижувалась кількість лімфоцитів крові, на третю добу зниження складало 20-25%. Відносне радіоураження в порядку зменшення: кортикальні тимоцити, Т-супресори, Т-гелпери. Більшість авторів вважає, що Т-супресори надзвичайно радіочутливі. Активність їх значно пригнічується при опромінюванні клітин селезінки в дозі 15-25 сГр, що проявляється у посиленні антитілоутворюючої функції В-лімфоцитів. Вважається, що продукція антитіл у опроміненому організмі терпить більше і порушення зберігаються довше за патологію Т-клітинного імунітету. Однак антигенна стимуляція істотно модифікує чутливість В-клітин до опромінення. Так, запуск імунної реакції, котра супроводжується проліферацією, підвищує радіорезистентність в період максимальної експресії імунної відповіді. Допоміжним фактором модифікації і підтримки життєдіяльності і збереження функцій Т- і В-лімфоцитів вважають пострадіаційну загибель супресорів і активну участь клітин моноцитарно- макрофагального ряду у дозріванні лімфоцитів та їх постпроменеєвому виживанні. Існує думка, що опромінення, поряд із масовим пошкодженням тимоцитів та зрілих Т-лімфоцитів, через їх активацію і посилення продуктивної дії гуморальних факторів створює умови для стимуляції наступних відновних процесів. Попри високу радіочутливість Т-супресорів, у період відновлення можлива їх посиленна проліферація, що супроводжується зниженням гелперно-супресорного співвідношення. Радіаційне порушення імунної відповіді пов'язане більшою мірою не з ураженням окремих типів клітин, а з порушенням кооперативних процесів між ними, зокрема співвідношення Т/В-лімфоцитів. Аналогічну роль відіграє зміна здатності лімфоцитів до рециркуляції, порушення функції тимуса. Велике значення при розвитку променевої патології мають зміни у кровоносних судинах, зокрема порушення їх проникності, пов'язані із загальним стрес-ефектом іонізуючого випромінювання. Стосовно нейтрофілів показано суттєве зниження їх рівня в крові внаслідок ураження незрілих попередників та короткої тривалості життя зрілих гранулоцитів. Це супроводжується зниженням вмісту неферментних катіонних білків, інтенсивності окисно-відновних процесів, тобто чинників бактерицидності, а також значних змін субмікроскопічної організації.

Згідно з Шубиком В.М. [629], пороговою дозою для змін в імунній системі є 45 сГр (до слова, саме її автор пропонував використати в якості критерію "малої" дози). Більше того, на думку Козлова А.А. [266], "надмалі" дози 10^{-6} - 10^{-4} Гр чинять виключно стимулюючу дію, що підтвердилося пізнішими публікаціями про посилення ряду імунних функцій у жителів Хіросіми і Нагасакі, котрі отримали опромінення в дозі 1-5 сГр та у мишей, опромінених в дозі 25-50 сЗв (Okumura T. et al., 1991, цит. за [215]). Натомість Мальцев В.Н. [335] показав, що поглинена доза 0,8-1 сГр знижує кількісний вміст Т-лімфоцитів.

В низці експериментів показано, що лімфоїдна тканина дуже чутлива навіть до малих доз радіації. Так, порогова доза для атрофії тимуса і селезінки при тотальному рентгенівському опроміненні мишей складає 26-34 сГр; виснаження лімфоїдних популяцій тимуса викликає опромінення в дозі 54 сГр; зниження числа тимоцитів реєструється вже при дозах 5 сГр; близько половини тимоцитів кіркового шару гинуть при опроміненні у дозах 2-

3 сГр, водночас медулярні тимоцити значно радіорезистентніші. Вміст лімфоцитів у результаті впливу іонізуючих випромінень знижується водночас у всіх лімфоїдних органах, лімфі та крові, тому зниження їх числа після опромінення пов'язане із загибеллю. Певну роль у цьому процесі може відігравати зміна здатності до рециркуляції, яка відмічається при дозах 0,5-1 Гр [642].

При дослідженні радіочутливості різних видів клітин крові і кісткового мозку людини *in vitro* після гострого опромінення встановлено, що D_0 (доза, що викликає загибель 63% клітин) для поліпотентних та біпотентних стовбурових кровотворних клітин складає 0,86-1,15 Гр, клітин-попередників гранулоцитів - 1,17 Гр, попередників клітин лімфоїдного ряду - 0,5-0,8 Гр (ранні стадії) та 1,3-1,9 Гр (пізні стадії). Зрілі лімфоцити мають аналогічну радіочутливість (Т- 1,26-2,15 Гр; В- 1,20-1,80 Гр), натомість зрілі нейтрофіли крові і кісткового мозку резистентніші на порядок: D_0 - 10 Гр. Така ж міра радіорезистентності характерна і для НК-клітин крові [271]. За даними Ярилина А.А. [641], 92-97% Т-лімфоцитів мають D_0 2,0-2,5 Гр (решта 3-8% - 6-10Гр), при цьому гелпери/індуктори і супресори/кіллери приблизно однаково радіочутливі (2,25 і 2,16 Гр). Натомість інші автори відзначили суттєві розбіжності між субпопуляціями, при цьому Farnsworth A. et al. [676] радіорезистентнішими виявили $CD8^+$ -клітини, тоді як Stewart C.C. et al. [736] - $CD4^+$ -клітини. Причина таких суперечностей, мабуть, криється у наявності в субпопуляціях радіорезистентних і радіочутливих фракцій, а також у залежності радіочутливості від стадії дозрівання і диференціації, наявності стимуляторів, умов *in vitro* чи *in vivo* [726].

Радіаційне порушення імуногенезу пов'язане не тільки з ураженням певних типів клітин, які беруть участь в імунній відповіді, але й із зрушеннями у процесах кооперації. Показано, що зміна співвідношень Т- і В-лімфоцитів у лімфоїдній тканині опромінених тварин сприяє відхиленням від нормальної кооперації цих клітин в імунній відповіді. Ураження імунітету зумовлює розлади як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді, при цьому радіочутливість першої вища. Доза для неї стосовно тимуснезалежного антигена складає 96 сГр, а тимусзалежного - 48 сГр [335]. Опромінення у дозах 1-5 Гр знижує здатність В-лімфоцитів продукувати Ig G та Ig M і підвищує - Ig E [629].

Радіаційна імунодепресія, окрім загибелі лімфоцитів, зумовлена також зниженням функціональної активності клітин, що вижили. Серед проявів функціональної дефективності опромінених лімфоцитів - зниження їх здатності до кооперативної взаємодії та міграції, а також проліферації [642]. Опромінення в дозі 1 Гр вже через 30 хв викликає пригнічення здатності Т-лімфоцитів периферійної крові людини до утворення розеток з еритроцитами барана, що зумовлено втратою мембранних рецепторів CD2. Зниження проліферативної відповіді на мітоген за даних умов пов'язане як із структурними та функціональними порушеннями у самих лімфоцитах, так і змінами чутливості клітинних рецепторів до мітогена. Разом з тим, одноразове опромінювання в дозі 5 сГр, навпаки, підсилює проліферативну відповідь на Кон А в 2,4 р, на ФГА - в 1,5 р, стимулює синтез ДНК у спленоцитах, утворення антитіл та ферментативну перебудову [166,699].

Прийнято вважати, що найхарактернішою рисою кровотворного синдрому при іонізуючому випромінюванні є гранулоцитопенія. За класифікацією Szepesi T. und Flidner T.M. [739], чорнобильський контингент належить до III категорії динаміки вмісту нейтрофілів (межі дози 3,4-3,6 Гр). Кількісні зміни нейтрофілів супроводжуються пригніченням їх фагоцитозу, оцінюваного тестом з нітросинім тетразолієм; правда, це стосується дози не нижчої від 2 Гр [208]. Натомість при обстеженні жителів Хіросіми і Нагасакі не було виявлено суттєвих змін фагоцитарної і бактерицидної активності нейтрофілів периферійної крові [729].

Унікальні порівняльні дані динаміки імунологічних показників отримані колективом авторів, очолюваним Комиссаренко С.В. [432]. Об'єктом їх спостережень були 32 практично здорових мужчин 20-38 років, обстежених тричі: за добу до відправки у 30-км зону, зразу ж після повернення із неї приблизно через місяць після набору дози опромінення біля 25 сЗв, а також через рік, впродовж якого вони проживали і працювали у звичайних умовах.

За даними авторів [271,272], через рік після завершення перебування в зоні середньогруповий вміст ВГЛ відновився, проте мали місце суттєві індивідуальні розбіжності: якщо у одних осіб рівень ВГЛ навіть перевищував початковий, у інших він залишався зниженим. При цьому не виявлено закономірного зв'язку між мірою депресії через місяць та ступенем відновлення через рік, зокрема у ліквідаторів із відсутніми в мазках ВГЛ після виходу із зони вміст їх згодом міг навіть перевищувати початковий, натомість у інших осіб з помірною ВГЛ-пенією повного відновлення не наступало. Автори пояснюють це як індивідуальними особливостями організму, так і можливими варіаціями стосовно виду поглинених радіонуклідів та співвідношення доз зовнішнього і внутрішнього опромінення. Така ж значна дисперсія була відзначена при застосуванні для виявлення НК-клітин ($CD56^+$) моноклональних антитіл: при середньогруповому значенні (в Г/л) $0,38 \pm 0,15$, що близьке до норми ($0,319 \pm 0,029$), у одних осіб констатовано вміст в межах 0,59-0,88, тоді як у інших - лише 0,01.

На жаль, з поля зору групи Комиссаренко С.В. випала популяція В-лімфоцитів. Виходячи з даних Лісяного М.І. та ін. [308] (див. далі) про зниження за даних умов відносного вмісту В-лімфоцитів до 11,7%, слід гадати, що через рік загальний вміст даної популяції відповідав середній нормі, натомість абсолютний вміст 0-лімфоцитів перевищував середньонормальний у 4,64 рази, а відносний - у 3,6 рази. Іншими словами, можна констатувати підвищення вмісту лімфоцитів без рецепторів, тобто незрілих і/або таких, що їх втратили. Це узгоджується із положенням про порушення генетичного апарату, а отже, і експресії поверхневих рецепторів.

Так, Вінніков В.А. та ін. [116] через 6-8 років після виходу із зони з набором дози 3,5-98 сГр (в середньому 28 сГр) констатували в культивованих лімфоцитах ліквідаторів підвищення загальної частоти аберацій на 70%, в тому числі найтяжчих серед них (дицентриків і кілець) - у 2,9 рази, а геномних порушень - у 13,3 рази. При цьому доза 25 сГр, не впливаючи на загальну частість аберацій, підвищувала таку дицентриків і кілець у 1,7 рази,

геномних порушень - у 8,7 раза. Недавно Бариліак І.Р. і Демина Э.А. [61] серед ліквідаторів, котрі отримали дозу в діапазоні 1-39 сГр (пересічно 19,9 сГр), виявили частість дицентриків (норма: 0-0,2%), судячи із графіка, 0,25-1%, дуже слабо позитивно корелюючи із дозою.

Доречним доповненням до даних групи Комиссаренко С.В. [432] є результати спостережень Афанасьєвої Н.І. [36], проведених нею над ліквідаторами 25-45 р. через 1-2 міс. після виходу із зони та через 6-12 міс. після первинного обстеження. Ні в ранній, ні у віддалений період після опромінення в дозі до 25 сЗв автором не виявлено розбіжностей із здоровими мужчинами аналогічного віку стосовно відносного вмісту загальних і велетенських Т-лімфоцитів (Е-РУК), натомість їх функціональна активність зразу ж падала на 37% в тесті спонтанної РБТЛ і на 27% - в тесті РБТЛ з ФГА, з наступним відновленням до 86% і 95% середньої норми відповідно. На відміну від Т-ланки, функція В-ланки виявилася зниженою в обидва періоди спостереження: вміст IgG констатовано зниженням на 17%, IgA - на 53,5%, IgM - на 45%. Доза ж понад 25сЗв, навпаки, спочатку викликала тенденцію до підвищення вмісту Т-лімфоцитів, яка через 6-12 міс. трансформувалася у закономірність, разом з тим функціональна активність популяції регресивно знижувалась. Викладене підтверджує положення про вихід у циркуляцію неповноцінних Т-лімфоцитів.

Продовжуючи виклад результатів моніторингу групи Комиссаренко С.В. [208], перейдемо до нейтрофілів крові. Зразу ж після виходу із зони відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів складав 95% початкового рівня, залишаючись таким же (94,5%) і через рік. Абсолютний вміст цих форм лейкоцитів знижувався відповідно до 94% і 90%. Автори відзначають, що стійка нейтрофілопенія констатована у 12,5% ліквідаторів, проте вона не досягала драматичної межі 1 Г/л. До слова, у іншій групі ліквідаторів, які отримали дозу 5-25 сГр, через 5 років відносний вміст нейтрофілів складав 90% контролю, абсолютний - 76,5%. Вміст паличко-ядерних нейтрофілів, залишаючись на початковому рівні зразу ж після виходу із зони, через рік складав стосовно нього лише 74% (відносний) і 75% (абсолютний). Натомість відхилень з боку еозинофілів і базофілів не виявлено, як, до слова, і моноцитів.

На думку авторів, описані ними субмікроскопічні зміни в циркулюючих нейтрофілах відображують не безпосередню дію радіації на зрілі форми нейтрофілів крові, а порушений нейтрофілопоез в кістковому мозку, тобто дію опромінення на рівні стовбурових клітин. Суть ефекту полягає у зміні генетичного апарату клітин.

За даними Калинина Н.І. і Баранова А.Е. [238], в перші місяці після опромінення у потерпілих спостерігалось різке зниження числа В-лімфоцитів. Через 6-18 міс. загальний вміст CD8⁺-клітин переважав такий CD4⁺-клітин в 2-10 разів. Петров Р.В. і Орадовская І.В. [405,406] констатували розвиток у 40% обстежених ліквідаторів двох синдромів: подразнення верхніх дихальних шляхів, який регресував після виходу із зони, та інтоксикаційно-дистонічного, який надалі трансформувався у синдром підвищеної втомлюваності. Імунний статус осіб із першим синдромом характеризувався зниженням середніх значень Е-РУЛ, підвищенням частісті Т-клітинної імунної недостатності. При другому синдромі відзначена найвища частість В-клітинної недостатності і зниження вмісту IgM та IgG при деякому збільшенні числа осіб із зниженим вмістом CD3⁺- і CD4⁺-клітин і порушенням ІРІ. Натомість Аклев А.В. і Косенко М.М. [7] не виявили у ліквідаторів із отриманою дозою до 25 сГр через 6 міс., 1, 2 і 3 роки після аварії змін вмісту популяції Т-лімфоцитів, їх теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій, а також В-лімфоцитів; при цьому в перші тижні - місяці після виходу із зони спостерігали значне зниження ВГЛ (NK). Через 4 роки після аварії у 85% обстежених ліквідаторів виявлено зменшення кількості Т-лімфоцитів і зміну їх субпопуляційного складу. Через 5 років у ліквідаторів, котрі отримали дозу 10-50 сГр, констатовано зниження абсолютного і відносного вмісту CD2⁺-, CD3⁺- і CD8⁺-клітин, а також В-лімфоцитів в поєднанні із підвищенням вмісту CD25⁺-клітин (які несуть рецептори до ІЛ-2) [67,68].

Клименко В.І. і др. [202] в процесі 7-річного моніторингу в першому півріччі виявили лейкоцитоз у 16% ліквідаторів, лейкопенію - у 18,5%, а у 1992 році частість обидвох станів знизилась відповідно до 11% і 6-9%. Серед працюючих в 30-км зоні вона складала 14,5% і 9,5%. Частість лімфоцитозу впродовж 7 років знизилася із 28% до 14%, натомість моноцитозу - зросла із 4,5% до 8,9%. Мали місце якісні зміни всіх компонентів лейкограми. При аналізі мієлограми у 90% осіб констатовано зниження клітинності кісткового мозку в поєднанні із лімфоцитозом, у 16% - зниження вмісту мієлокаріоцитів, разом з тим у 15% - розширення гранулоцитарного паростка. Мали місце якісні зміни лімфоцитів і нейтрофілів. У окремих осіб виявлено мієлодиспластичний синдром, що характеризувався рефрактерною лейкопенією з лімфоцитозом і рефрактерною анемією.

Через 4 роки Гриневич Ю.А. і др. [147] виявили у ліквідаторів зниження відносного вмісту Е-РУЛ, Ем-РУЛ, IgA при відсутності відхилень IgG та IgM та 2,7-разовому підвищенні рівня ЦІК. Автори пов'язують виявлені відхилення із ослабленням ендокринної функції тимуса, зумовленим радіацією і гіперкортицизмом (вміст тимічного сироваткового фактора складав лише 65% середньої норми). Наявність захворювань (НЦД, ВСД, ВХШ, гастрит) підвищує частість дисфункції В-ланки до 94%, Т-ланки - до 88% проти 73% і 58% у практично здорових ліквідаторів.

Лісяний М.І. та ін. [310], обстеживши через 5 років 26 осіб з післярадіаційною енцефалопатією, виявили у них відносний лімфоцитоз без суттєвого збільшення абсолютного вмісту лімфоцитів. При цьому як відносний, так і абсолютний вміст Е-РУЛ практично співпадав з рівнем донорів, як і параметри субпопуляції Еа-РУЛ, натомість відносний вміст В-лімфоцитів (Ем-РУЛ) виявився на 23% зниженим, а абсолютний - на 20% підвищеним.

Автори дійшли висновку про існування в організмі ліквідаторів довготривалих нейроавтоімунних конфліктів, для підтримки яких необхідні як високі дози циркулюючих нейроавтоантигенів, так і зміни в імунній системі, характерні для автоімунного процесу, зокрема в бік гіпосупресії. Має місце класичний "circulus vitiosus":

вихід автоантигенів мозку в кров спричинює продукцію автоантитіл, які поступають в мозок через порушення ГЕБ або фізіологічне "вікно" в ньому, викликаючи нове пошкодження нервових клітин, що призводить до виходу нової порції автоантигенів у кров. Останньому можуть сприяти також інші чинники пошкодження: радіація, радіотоксини, гіпоксія, які викликають пошкодження клітинних мембран, автоліз та загибель клітин, в тому числі ендотеліоцитів судин, нейронів, глії. Радіогенні порушення діяльності клітин ЦНС, змінюючи інтегральну регулюючу діяльність головного мозку, в тому числі і нейроендокринну регуляцію, тим самим приводять до змін в імунному статусі, які, в свою чергу, приєднуються до радіаційних порушень імуногенезу. Отже, виникає ще один "circulus vitiosus" взаємодії між нервовою та імунною системами.

Поповська Т.М. та ін. [426], базуючись на класифікації Gell-Coombs, запропонували власний оригінальний методичний підхід до діагностики стану імунітету у ліквідаторів, звівши всі імунопатологічні реакції до 4-х основних типів.

Сахно Т.А. [483] серед ліквідаторів віком 22-58 р. з нейро-циркуляторною дистонією, опромінених в дозі 5-50 сГр, констатував у 85% відхилення від норми імунних показників, головним чином Т-лімфоцитопенію, дизімуноглобулінемію і порушення гелперно-супресорного співвідношення (зниження - у 47,5%, підвищення - у 28%). Автором не виявлено залежності змін від дози.

Через 5 і 6 років після опромінення Грицай Н.М. та ін. [150] серед ліквідаторів, котрі отримали дозу 8-25 сГр, констатували зниження вмісту Т-лімфоцитів у 95-100% осіб, Та-лімфоцитів - у 20%, натомість вміст В-лімфоцитів в 2,5 - 3 р перевищував норму, що супроводжувалося гіперімуноглобулінемією М у 50 - 42% і підвищенням вмісту IgA у 28% на 6-му році при ще нормальних показниках на 5-му році після аварії. Разом з тим, рівень IgG залишався в межах норми.

Через 7 років у ліквідаторів, хворих на лімфогрануломатоз, загальний вміст в крові NK-клітин складав лише 4% такого у донорів і 11% вмісту їх у аналогічних хворих із чистих районів; NK-активність складала відповідно 18% і 40%. Неходжкінські лімфоми супроводжувалися цілковитим зникненням NK-клітин у ліквідаторів, тоді як у хворих із чистих районів вони ще виявлялись на рівні 2,5% норми; NK-активність складала відповідно 3% і 15% норми. Отже, негативний вплив опромінення на NK-клітини проявляється навіть на фоні злоякісних лімфом [254].

Мітряєва Н.А. та ін. [363] серед 25-50-річних ліквідаторів з сумарною дозою зовнішнього опромінювання 25 сГр, хворих на ВСД чи дисциркуляторну енцефалопатію, у 13% виявили відносний вміст Е-РУЛ суттєво зниженим, ще у 17% - на нижній межі норми, тоді як у 2/3 осіб він відповідав середній нормі. В середній зоні норми знаходився у ліквідаторів обидвох останніх груп і вміст теофілінстійкої субпопуляції, натомість у осіб першої групи він виявився у верхній третині. При цьому вміст теофілінчутливої субпопуляції в третій групі цілком відповідав середній нормі, в другій - виявився вдвічі зниженим, а в першій - констатована інверсія теофілінового тесту (від'ємний показник). До слова, аналогічне явище спостерігали Комиссаренко В.Г. и др. [269] серед мешканців Києва через 5 років після аварії, що зумовлено підвищенням рівня ц-АМФ, викликаним дисбалансом фізіологічно активних речовин. Вміст субпопуляції Еа-РУЛ виявився приблизно однаково суттєво зниженим в усіх трьох групах ліквідаторів. Кількісні зміни субпопуляцій поєднувалися із функціональними: різко загальмованою чи прискороною спонтанною міграцією лейкоцитів, підвищеним рівнем автоімунних лімфотоксичних антитіл.

Иваницкая Н.Ф. и др. [222] на 10-му році констатували серед ліквідаторів (доза 5-25 сГр) близький до норми відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів у 83%, знижений - у 17%. У 48% відзначено зсув ІРІ в бік гіпосупресії, зниження вмісту В-лімфоцитів. Нормальний вміст IgG мав місце лише у 52% осіб, IgA - у 62%, IgM - у 60%. При цьому у 40% констатовано підвищений рівень низькомолекулярних ЦІК. Серед ліквідаторів, котрі отримали дозу понад 25 сГр, частість нормальних рівнів імуноглобулінів ще нижча (IgG - 37%, IgA - 41%, IgM - 53%), а підвищених ЦІК - вища (73%). Натомість Souchkevitch G. and Lyasko L. [733] свідчать про підвищення пересічних рівнів імуноглобулінів усіх трьох класів серед ліквідаторів з діапазоном отриманих доз 0,5-30 сЗв: IgG - на 29-15%, IgA - на 171-95%, IgM - на 36-46%.

В 1996 р. Данилаш М.М. та ін. [171], порівнюючи дві групи ліквідаторів з вегетодисфункцією в поєднанні із латентним гломерулонефритом і без нього, констатували зменшення в однаковій мірі абсолютної і відносної кількості Е-РУЛ та ІРІ, натомість абсолютний вміст ЕАС-РУЛ, імуноглобулінів та ЦІК виявився вищим у хворих першої групи, відповідно на 36%, IgM - на 27%, IgG - на 14%, IgA - на 8%, ЦІК - на 21%. Залежності відхилень від дози опромінення в діапазоні 10-50 сГр не виявлено. На жаль, автори не обстежували референтну групу, тому їх висновок про активацію В-системи з підвищенням рівнів лімфоцитів, IgG і посиленням утворення ЦІК, відчутнішу при наявності еритроцит- та протеїнурії, можна прийняти лише з певними застереженнями.

Тоді ж Литвиненко А.Г. и др. [306] у ліквідаторів з вегето-судинною дистонією і початковими проявами недостатності мозкового кровообігу виявили підвищений вміст ЦІК (121% рівня здорових) як наслідок сповільнення їх кліренсу в зв'язку із зниженням поглинальної функції нейтрофілів (фагоцитарного індексу - на 23%, фагоцитарного числа - на 15%). В поєднанні з тенденцією до підвищення активності компонента це, на думку авторів, супроводжується розвитком запально-деструктивних процесів і підвищенням проникності судинної стінки. На підтвердження припущення автори приводять дані про підвищення IgM до 149% норми, рівня антитіл до тканини мозку до 39,3 у.о., судин - до 31,5 у.о. проти їх рівня у здорових 0-10 у.о. Імунопатологічні реакції формуються на фоні дисфункції Т-клітинної ланки імунітету: зниження вмісту Т-лімфоцитів на 20%, головним чином за рахунок ТФР-субпопуляції (-14%). У осіб з дисциркуляторною

енцефалопатією імунодисфункція виявилася ще вираженішою: антимозкові антитіла - 42,6 у.о., ЦІК - +32%, вміст Т-лімфоцитів - 25%, гелперів - 17%, супресорів - 14%.

Сидорович І.Г. и Татаурщикова Н.С. [498] обстежили ліквідаторів з алергічними захворюваннями (поліноз, риніт, бронхіальна астма) в періоді відносної ремісії. У осіб, котрі отримали дозу 5-15 сЗв, констатовано зниження вмісту ІgG в поєднанні із підвищенням ІgA та ІgE (до 135 мО/л) на фоні переважання парасимпатичних реакцій і підвищення збудливості парасимпатичного відділу. Натомість ліквідатори, опромінені в дозі 0,2-5 сЗв, мали нормальні рівні основних класів Іgg (G,A,M) в поєднанні із різними варіантами вмісту ІgE: нормальним при переважанні симпатичних реакцій і підвищеній збудливості симпатичного відділу; підвищеним до 160 мО/л при переважанні парасимпатичних реакцій і зниженій вегетативній реактивності; підвищеним до 230 мО/л при переважанні парасимпатичних реакцій і підвищеній збудливості парасимпатичного відділу. Контрольна група, сформована із звичайних москвичів з аналогічними захворюваннями, характеризувалась різкою гіперімунглобулінемією E (до 450 мО/л) на фоні переважання парасимпатичних реакцій і нормальної реактивності ВНС при відсутності відхилень вмісту Іgg G,A,M.

В недавньому дослідженні вже згадуваної групи Лісяного М.І. та ін. [311] ними підтверджені власні попередні дані про зниження у ліквідаторів з післярадіаційною енцефалопатією відносного вмісту CD4⁺-клітин, при нормальному вмісті CD8⁺-клітин і незначному дефіциті CD3⁺-клітин. Вперше показано, що при 1,5-разовому підвищенні загального вмісту ЦІК найсуттєвіше (на 124%) зростає концентрація саме малих комплексів, найпатогенніших, в меншій мірі (на 89%) - ЦІК середнього розміру, натомість вміст ЦІК великого розміру виявився навіть на 35% нижчим від рівня донорів.

Белошицкий П.В. и др. [427] констатували у працівників м. Славутича зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів на 20%, за рахунок супресорів (-34%), при цьому вміст гелперів перевищував контрольний на 53%, що зумовило підвищення ІРІ на 88%. Відносний вміст В-лімфоцитів виявився зниженим на 26%, тоді як 0-лімфоцитів - збільшеним на 50%. Автори обстежували цих же осіб через 2 дні після приїзду їх в район високогір'я (2,1 км) Кавказу, а в якості контролю - групу рятувальників зі стажем роботи в горах 3-15 років, тобто добре адаптованих до даних умов. Автори не виявили статистичних розбіжностей між групами за відносним вмістом Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, як і 0-лімфоцитів, натомість вміст В-лімфоцитів перевищував контрольний на 23,5%. Слід відмітити, що показники контрольної групи все ж суттєво вірізнялися від "рівнинних" норм: Т-лімфоцити - 33,2±1,07%, В - 27,35±0,33%, 0 - 35,35±0,98%.

Бажан К.В. [46] представила результати порівняльного дослідження імунного статусу двох груп осіб: 420 ліквідаторів віком 30-59 років та 746 чоловік аналогічного віку, які не менше 2 років працювали в режимі вахти, що дає можливість оцінити роль в розвитку імунодисфункції іонізуючої радіації і пролонгованого стресу. Автор констатувала, по-перше, імунодисфункцію тієї чи іншої міри вираженості, а по-друге, детермінованість останньої станом адаптації. Так, у ліквідаторів з синдромом реалізованих компенсаторно-приспосувальних процесів рівень ЦІК перевищував контрольний на 54,5%, ІgA - на 27%, натомість ІgG складав лише 71% норми, ІgM - 79%. Ламання компенсаторно-приспосувальних процесів супроводжувалося далішим підвищенням ЦІК (+73%), ІgA (+32%) та зниженням ІgG (-33%), але не ІgM (-12%). Нарешті, синдром зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів поєднувався із максимальним рівнем ЦІК (+182%), ІgA (+45,5%) при збереженні гіпоглобулінемії G (-28,5%) та M (-16%). У осіб, працюючих в умовах пролонгованого стресу, у випадках реалізованих компенсаторно-приспосувальних механізмів підвищення ЦІК склало 52%, ІgA - -216%, тобто скерованість змін така ж як і у ліквідаторів, підлеглих комбінованій дії стресу і радіації, разом з тим зсув вмісту ІgG і ІgM мав протилежний характер - підвищення відповідно на 21% і 91%. Аналогічна ситуація констатована за умов ламання біоритмологічних стереотипів: ЦІК - +91%, ІgA - +16,5%, ІgG - +29,5%, ІgM - +44,5%. І лише за умов зламаних біоритмологічних стереотипів підвищений рівень ЦІК (+39%) та ІgA (+37%) поєднувався із зниженням - ІgG (-20%), як і у ліквідаторів, правда, при збереженні гіперімунглобулінемії M (+51%). Викладене дає нам підстави дійти висновку, що виявлені Бажан К.В. прояви імунодисфункції у ліквідаторів із синдромами реалізованих і ламання компенсаторно-приспосувальних процесів слід віднести на рахунок саме радіаційного чинника чорнобильської катастрофи, разом з тим у випадках зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів має місце поєднання впливів радіації і стресу.

Через 10 років Кіндзельський Л.П. та ін. [255], обстеживши 95 ліквідаторів, констатували різке зниження вмісту ВГЛ та природної кілерної активності, залежне від отриманої в 1986 році дози. Так, доза 5-25 сЗв мала наслідком зниження абсолютного вмісту NK-клітин на 46,5%, відносного стосовно лімфоцитів - на 43%, відносного стосовно всіх лейкоцитів - на 46%, їх активності - на 19,5%. Міри зниження від дози 25-50 сЗв складалі відповідно 86%, 84%, 82% і 61%, а від дози 50-75 сЗв - 92%, 92,5%, 90% і 69,5%. При цьому мало місце незначне зниження загального вмісту лейкоцитів (до нижньої межі норми) в поєднанні із відносним лімфоцитозом, вираженість якого зростала разом із дозою опромінення, складаючи пересічно 35%, 41% і 48%, натомість абсолютний вміст лімфоцитів знаходився в межах норми (1,7-2,2 Г/л). Разом з тим, виявлялися лімфоцити з ознаками плазматизації та вакуолізації цитоплазми, з розщепленим, фрагментованим чи вдавненим ядрами. Попутно автори відзначили збільшення числа гіперсегментованих нейтрофілів, їх псевдопельгеровських форм, врату зернистості еозинофілами, появу імунобластів, нерозділених тромбоцитів, мішенеподібних еритроцитів.

В цей же час Лісяний М.І. та ін. [309], розвиваючи започатковану тему, через 9-10 років виявили у ліквідаторів з післярадіаційною енцефалопатією (доза не перевищувала 1 Зв) 2-3-разове підвищення концентрації ЦІК малого та середнього розміру, 6-разове підвищення сироваткового рівня нейроспецифічної енолази, що

супроводжувалося підвищенням рівня автоантитіл до неї у 74,7% із них (при частоті серед здорових 6,2%). Разом з тим, всупереч сподіванням авторів, у 15,3% осіб вміст автоантитіл, а також ЦІК середнього і малого розміру виявився на рівні донорів, а у 10% - навіть зниженим, проте на фоні підвищеної концентрації ЦІК середнього і малого розміру. Детальний аналіз привів авторів до висновку, що в основній групі має місце лише часткове зв'язування автоантитіл з нейроантигеном, нормальне ж комплексоутворення порушується і тому в сироватці визначається велика кількість вільних автоантитіл і автоантигенів. У ліквідаторів другої групи клітинні автоімунні реакції не розвиваються, а автоантитілогенез пригнічений природним інгібуючим фактором сироватки. Натомість у ліквідаторів третьої групи автоантитіла не виявляються, бо переходять у зв'язаний стан у складі ЦІК (нейроспецифічна енолаза - антинейроспецифічна енолаза) малого розміру, найбільш патогенних і найдовше циркулюючих, здатних відкладатися на різних структурах, передовсім мозку, і викликати комплементзалежну цитотоксичну дію. Описані зміни поєднуються із максимальними показниками клітинного автоімунітету: РБТЛ в присутності нейроантигену, продукцією Т1-гелперами TNF у відповідь на ЛПС.

Щойно Зак К.П. і др. [209] опублікували результати подальшого моніторингу (з 1991 по 1998 р.р.) гематоімунного статусу 323 ліквідаторів, котрі отримали дозу зовнішнього опромінення від 5,1 до 75 сГр в 1986 р. Перш за все авторами не виявлено розбіжностей між показниками ліквідаторів з різними діапазонами радіаційного навантаження (5,1-25; 25,1-50; 50,1-75 сГр). На їх думку, це пояснюється розходженням між істинною та задокументованою дозою, відсутністю інформації про активність інкорпорованих довгоживучих радіонуклідів "гарячих часточок", індивідуальною реакцією на однакову дозу опромінювання, а також можливістю виникнення різних супутніх захворювань. Як можна судити із приведених графіків, в 1991 р. пересічний вміст лейкоцитів знаходився на нижній межі норми, продовжував падати до 1993 р., надалі стабілізувавшись на рівні 85% середньої норми, за винятком епізоду нормалізації у 1996 р. Впродовж 1991-97 р.р. мала місце незначна абсолютна еозинофілія, яка у 1998 р. сходила нанівець. Вміст моноцитів, навпаки, впродовж 1991-94 р.р. був дещо зниженим, надалі досягав середини норми (1995 р.), верхньої її межі (1996 р.) з наступною цілковитою нормалізацією. Абсолютний вміст нейтрофілів впродовж 1991-95 р.р. складав біля 3/4 середньої норми з наступною цілковитою нормалізацією. Натомість абсолютний вміст лімфоцитів в 1991-92 р.р. перевищував середній рівень норми на 25%, надалі знижувався до діапазону норми, опускаючись в 1997-98 р.р. до рівня 57-63% норми, а у окремих осіб - до 30-36% норми. Через 5-6 років після катастрофи у 48-52% ліквідаторів відзначався знижений відносний (на 56%) вміст ВГЛ, у 1/3 він знаходився в межах норми, а у 12-15% - навіть дещо перевищував її. З 1994 р. значно збільшилось число ліквідаторів з вищим рівнем ВГЛ. Разом з тим, приблизно у 30% осіб в 1995-97 р.р. кількість ВГЛ була значно зниженою. Пересічний рівень ВГЛ впродовж 1991-97 р.р., за винятком 1994 р., складав біля 2/5 контрольного, а у 1998 р. зареєстровано різкий підйом в середньому до 122% контрольного рівня, хоча зберігалися випадки суттєво знижених показників.

Динаміка вмісту CD56⁺-клітин в цілому повторяла таку ВГЛ. Так, впродовж 1991-94 р.р. у 37-42% ліквідаторів виявлено їх дефіцит, тоді як в решті вміст був близький до норми чи навіть перевищував її. З 1995 до 1997 р. відзначено вірогідне зниження середніх показників, а в 1998 р. - їх різке підвищення, проте у 11% осіб зберігався дефіцит CD56⁺-клітин.

Пересічний вміст CD3⁺-клітин впродовж 1991-93 р.р. знаходився на верхній межі норми, надалі знижувався, залишаючись на рівні 85-75% норми, за винятком епізоду повторного підйому до верхньої межі норми у 1996 р. Проте за середніми показниками приховується факт зниження вмісту даних клітин впродовж 1991-93 р.р. у 19-23% осіб. Вміст CD4⁺-клітин у більшості ліквідаторів знаходився в межах норми, разом з тим у 15-25% він відхилявся в обидві сторони від середнього рівня. Вміст CD8⁺-клітин в 1991-93 р.р. у 43% ліквідаторів не перевищував 73% середньої норми, разом з тим відзначались випадки нормальних і навіть підвищених величин. В 1994-98 р.р. пересічний рівень даних клітин складав лише 58-68% середньої норми. Як наслідок, ІРІ впродовж всього моніторингу коливався в межах 1,5-1,8 при нормі 1,2±0,05. Нарешті, вміст CD20⁺-клітин закономірно не відхилявся від діапазону норми, за винятком групи ліквідаторів, опромінених в дозі 25,1-50 сГр, у 58% котрих в 1991-92 р.р. відзначалось підвищення останніх.

Через 9-12 р. після аварії у 18 ліквідаторів (5,6%) було виявлене онкозахворювання, при цьому в ряді випадків їх виникненню передувало тривале зниження показників Т- і/або NK-імунітету.

Отже, аналіз даних літератури свідчить, що у ліквідаторів мають місце суттєві несприятливі відхилення від норми всіх ланок (Т-, В-, NK-клітинної, фагоцитарної) імунітету, котрі підлеглі фазовій динаміці.

Переходимо до огляду літератури про динаміку імунного статусу іншої категорії потерпілих – дитячого населення теренів, забруднених радіонуклідами.

Через 4 роки після аварії серед дітей, котрі перебували в Чорнобилі впродовж перших 7 днів з наступним переселенням в м. Біла Церква, у 76% були відзначені суттєві порушення імунного статусу: помірне зниження вмісту Т-клітин, різний ступінь їх дисфункції [228]. Натомість Галицкая Н.Н. і др. [129] серед мешканців Могильовської області, евакуйованих із м. Прип'ять, не виявили суттєвих змін вмісту в крові Т-лімфоцитів. При наявності гіперплазії щитовидної залози І ст. відзначено вірогідне підвищення вмісту В-лімфоцитів.

В цей же період Зверкова А.С. і др., [212,213] серед дітей 7-15 р., мешканців Поліського району Київщини (щільність забруднення ¹³⁷Cs 15-40 Кі/км²), відзначали випадки лімфоцитозу (до 70-75%), при цьому виявлялися широкоплазменні лімфоцити, з гіпербазофілією і вакуолізацією цитоплазми, зміненним ядром (пикноз, лізис). Вміст еозинофілів переважав нормальний у 2-3 р., як і паличкоядерних нейтрофілів, натомість сегментоядерних нейтрофілів - був знижений, супроводжувався змінами ядра (пельгероїдними, гіперсегментація, пикноз, фрагментація), ознаками порушення функціональної активності (токсогенна зернистість, псевдоеозинофільна

грануляція). В цілому якісні зміни клітин виявлялися у 25-45% дітей. Натомість у дітей м. Києва кількісні зміни, а тим більше якісні - знаходились в межах норми, лише з тенденцією до зниження вмісту лейкоцитів, лімфоцитів і моноцитів.

Кривозубов В.Б. [277] тоді ж констатував серед 11-15-річних мешканців радіаційно забруднених теренів дизімуноглобулінемію: зниження вмісту IgA на 40% в поєднанні із підвищенням IgG на 20%, IgM - на 56%. Коефіцієнт IgG/IgM, вирахований нами на основі представлених автором даних, виявився зниженим на 23%, що свідчить про ослаблення гелперної функції Т-лімфоцитів.

За даними Смоляр Н.І. і Пришко З.Р. [505], у 1992 р. у дітей 3-12 років, котрі мешкають на теренах Рівненщини із щільністю ^{137}Cs 5-40 Ки/км², вміст в слині sIgA складав лише 42% від контрольного рівня, в тому числі у 3-річних - лише 26%. Автори виявили також зниження вмісту IgA до 20% та IgG до 23%, натомість вміст IgM складав 121% рівня контролю.

Каладзе Н.Н. и др. [237] провели порівняльний аналіз імунного статусу дітей різних груп здоров'я, котрі прибували на курорт Євпаторія з регіонів радіонуклідного забруднення. У дітей, віднесених до I групи (практично здорові), вміст Т-лімфоцитів був в межах норми, В-лімфоцитів - помірно знижений. Це поєднується із зниженим рівнем Т-гелперів при нормальному вмісті Т-супресорів, що забезпечує гальмування включення В-лімфоцитів в проліферацію і диференціацію та антитілогенез. Середній рівень IgG та IgM, ЦІК, комплемента і лізоцима не виходив за межі норми, а IgA - дещо перевищував її, що автори пов'язують з вірусними респіраторними інфекціями.

У дітей II групи здоров'я (з функціональними порушеннями) констатована помірна Т-лімфоцитопенія та виражена В-лімфоцитопенія, що поєднувалося з вираженішим дефіцитом Т-гелперів на фоні нормального вмісту Т-супресорів. Гіперімуноглобулінемія А констатована вираженішою порівняно із I групою, разом з тим мало місце деяке підвищення вмісту IgG та IgM. Зниженими були рівні лізоциму і комплемента.

У дітей III групи (з компенсованими соматичними захворюваннями) Т-лімфоцитопенія поглиблювалася, як і дефіцит Т-гелперів, при збереженні високого рівня Т-супресорів. Це зумовлювало, на думку авторів, стійку гіперпродукцію (?) IgA, IgM і ЦІК, з чим нам важко погодитися. Рівень лізоциму був зниженим, тоді як середні значення рівня комплемента не виходили за межі даних контрольної групи.

У дітей IV групи здоров'я констатована максимальна Т-лімфопенія. При цьому знижений вміст гелперів поєднувався із підвищеним вмістом супресорів, зниженим - В-лімфоцитів, лізоциму, комплемента; стосовно імуноглобулінів мали місце відхилення в обидві сторони.

Санніков В.М. та ін. [464] серед дітей дошкільного і шкільного віку, котрі мешкають в селах Шосткінського району Сумщини, забруднених радіонуклідами (щільність забруднення ^{137}Cs 2,78-4,37 Ки/км²) та солями важких металів (Hg, Co, Pb, Cu, Ni, Zn), виявили наявність значних змін імунітету. Так, на тлі нормальної кількості лейкоцитів та загальних лімфоцитів, вміст Е-РУЛ у мешканців 6 сіл із 7 складав лише 23-62% рівня контрольної групи, Еа-РУЛ - 18-58%, Е_{ТФР}-РУЛ - 9,5-48%, Е_{ТФЧ}-РУЛ - 19-87%, В-лімфоцитів - 22,5-83%, натомість незрілих форм (0-клітин) - 133-172%. Кількісні зміни лімфоцитів поєднувалися із змінами їх функцій: гіперімуноглобулінемією Е (128-204% контрольного рівня), М (106-184%), А (105-133%) та різноспрямованими відхиленнями рівня IgG (підвищення на 4-21% чи зниження на 11-36%) і ЦІК (підвищення на 50-142% в 5 групах, зниження на 5-25% - у 2). Вміст комплемента в 5 групах складав лише 14-34% контрольного рівня, в решти - 87-99%, натомість фібрoneктину - відповідно 147-389% і 92-98%. Обчислений нами, за даними авторів, коефіцієнт IgG/IgM, як маркер гелперної активності, склав відповідно 53-75% і 92-97% контрольного рівня.

Гуляев Е.К. и др. [170] серед дітей 3-14 років, котрі прибували в Євпаторію із забруднених радіонуклідами областей України для лікування хронічних захворювань, відзначали дефіцит IgA (у 37%), IgM (у 31%), зниження рівня в сироватці компонентів комплемента C₁, C₃, C₄ на фоні лімфоцитозу, рідше лімфопенії і лейкопенії. В іншому дослідженні цієї ж школи [606] вказано на поєднання дизімуноглобулінемії із підвищеним вмістом патологічних форм сегментоядерних нейтрофілів і лімфоцитів та зниженим - натуральних кіллерів.

В своєму огляді Задорожная В.И. и др. [206] констатують, що у 70% дітей, евакуйованих із 30-кілометрової зони, які отримали дозу 5-12 сГр, наявні ознаки імунodefіциту в поєднанні із респіраторними алергозами і вогнищами хронічної інфекції: зниження вмісту Т-лімфоцитів, IgA, підвищення γ-глобулінів, порушення лейкоцитарних індексів. У дітей, котрі мешкають на радіаційно контрольованих територіях, виявлено ослаблення функцій Т- і В-систем імунітету: зниження вмісту Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів, активності індукованих супресорів, антитілоутворення, ендокринної функції тимуса. Найвиразніші зміни мали місце серед 4-7 річних дітей. У опромінених в дозі 1-5 сГр виявлено кореляцію між морфологічними змінами імунітетів, кількісними показниками імунограми і швидкістю генерації вільних радикалів в біорідинах. Частість вторинного імунodefіциту серед "часто хворіючих дітей" (ЧХД), мешканців радіаційно контрольованих територій, в 4 рази перевищує таку серед ЧХД із "чистих" регіонів. У дітей ліквідаторів виявлено зниження вмісту Т-лімфоцитів, IgG, IgM. У вагітних, евакуйованих із м. Прип'яті, через 6 років констатовано гіпоімуноглобулінемію М і А, зниження вмісту C₃-компонента комплемента, а у підлітків - імунодисфункцію на тлі підвищеної частоти гінекологічних захворювань.

Антипкін Ю.Г. та ін. [31] ретроспективно проаналізували імунний статус жінок-породіль 1987-88 р.р., евакуйованих із 30-км зони в травні 1986 р., в порівнянні із таким неопромінених жінок-породіль в цих же роках. Виявлено вірогідно нижчий на 23% відносний вміст Т-лімфоцитів та вищий на 71% рівень IgM. У новонароджених дітей опромінених жінок констатовано ще глибше порушення імунітету у вигляді зниження вмісту Т- і В-лімфоцитів, IgG. Через 9-10 років у цих же дітей виявлено зниження Т-лімфоцитів і Т-гелперів та

підвищення вмісту IgM. Порушення в системі імунітету супроводжувалися підвищеною частістю респіраторних інфекцій (у 42,8%), хронічних неспецифічних захворювань бронхо-легеневої системи (у 15,2%), хронічних тонзилітів (у 76,2%) порівняно з контрольною групою (10,2%; 1,2%; 34,8%) та торпідним їх перебігом, що свідчить про знижену резистентність організму.

Зубаренко А.В. і др. [220] обстежували дітей 7-15 років, котрі прибували в Одесу із радіаційно забруднених теренів, з різними захворюваннями щитовидної залози, які у 63,4% супроводжувалися вегетодистонією. Автори виявили комплекс імунологічних порушень, який проявлявся, передовсім, Т-лімфопенією. Зміни в системі імунорегуляторних клітин були зв'язані із дефіцитом Т-гелперів і Т-супресорів на фоні порушення співвідношення теофілінрезистентних і теофілінчутливих субпопуляцій та із зниженням фагоцитарної активності. На жаль, автори не приводять в таблиці показників референтної групи. Від себе відзначимо також не прокоментоване авторами зниження вмісту В-лімфоцитів, IgG А, М, до певної міри G, в поєднанні із підвищенням вмісту ЦІК, комплемента та 0-лімфоцитів. Характер виявлених змін залежав від нозології. Максимальне зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів (40% хворих) констатовано при поєднанні автоімунного тиреоїдиту і дифузного токсичного вола. Т-гіпосупресія в більшій мірі була притаманна хворим із автоімунним тиреоїдитом. Зниження теофілінрезистентних лімфоцитів і порушення імунорегуляторного індексу відзначалося, в основному, у хворих із дифузним токсичним волом та поєднаною патологією. У хворих на автоімунний тиреоїдит виявлено підвищення IgM і зниження - IgG. Частість зниження фагоцитарної активності коливалася в межах 33-60%. Тлом зміненої імунологічної реактивності були часті ангіни та гострі респіраторні вірусні інфекції.

В іншому повідомленні цієї ж групи авторів [180-183] підтверджено наявність у мешканців радіаційно забруднених теренів, хворих на автоімунний тиреоїдит в поєднанні із вегетосудинною дистонією та хронічними гастроентерологічними захворюваннями, антитіл до тиреоглобуліну, зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів на 29% із підвищенням ІРІ за рахунок відчутного дефіциту ТФЧ-клітин (-22%) порівняно із ТФР (-16%), зниження вмісту IgG на 27%, IgA - на 23% в поєднанні із підвищенням IgM на 134%, так що коефіцієнт IgG/IgM склав лише 69% від контрольного. Позаяк вміст В-лімфоцитів майже не відрізнявся від контрольного (+9%), як і загальна кількість лімфоцитів, це, за нашими підрахунками, свідчить про підвищення на 87% вмісту 0-лімфоцитів.

На 12-му післяаварійному році в дослідженні Сорокман Т.В. [507] дітей 7-14 років з тиреоїдною патологією, котрі постійно мешкають на забрудненій радіонуклідами території Житомирщини, констатовано, поряд із збереженням виявленої раніше тенденції до відхилення певних параметрів імунограми, її інверсію стосовно інших. Так, у дітей з автоімунним тиреоїдитом підтверджено відносний лімфоцитоз, підвищення вмісту IgM, В-лімфоцитів, натомість Т-лімфопенія реверсувалася у Т-лімфоцитоз, що супроводжувалося підвищенням відносного вмісту Т-активних лімфоцитів на 30%. Констатовано також реверсію гіпоімунноглобулінемії G, при цьому коефіцієнт IgG/IgM досягав 83% контрольного рівня порівняно із 31% за даними Дмитрієва І.Б. і др. [180-183], що узгоджується з активацією Т-ланки, вірніше зменшенням її пригнічення. Рівень IgA підвищився до контрольного. Свідченням активації В-ланки є 2,4-разове підвищення рівня ЦІК. Інтенсивність фагоцитозу залишалась зниженою (81% контрольного), тоді як його активність цілком відновлювалася. У дітей з гіперплазією щитовидної залози констатовано нормальний відносний вміст Т-лімфоцитів, їх активної субпопуляції, IgG, IgA, нормальний фагоцитарний індекс, разом з тим фагоцитарне число виявилось зниженим на 11%, відносний вміст В-лімфоцитів - на 19,5% (при нормальному абсолютному), ЦІК - підвищеним на 62%, IgM - на 36%. Сказане цілком стосується дітей із вузловим волом, за винятком фагоцитарного числа, яке не відрізнялось від норми.

Нещодавно в дослідженні Крючко Т.О. [280] проведено порівняльний аналіз імунного статусу різних категорій дітей 6-9 років: евакуйованих у Полтавську область із 30-км зони, переселених із радіаційно забруднених територій та народжених від ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Контролем служили здорові постійні мешканці Полтавщини аналогічного віку.

Аналіз результатів виявив характерні для кожної групи зміни. Якщо у групах евакуйованих та переселених спостерігалось зниження кількості лейкоцитів, то у дітей ліквідаторів відхилень не виявлено. На фоні близького до контролю загального вмісту лімфоцитів вміст популяції Е-РУЛ виявився зниженим: у евакуйованих - на 72% (абсолютний) і 67% (відносний), у переселених - відповідно на 54% і 43%, у дітей ліквідаторів - на 32% і 10%. При цьому імунорегуляторний індекс у евакуйованих перевищував контрольний у 2,75 раза, за рахунок, головним чином, дефіциту Е_{ТФЧ}-РУЛ, який переважав дефіцит Е_{ТФР}-РУЛ. У переселених ІРІ констатовано підвищеним у 1,58 раза, при цьому дефіцит супресорів складав 51,5%, гелперів - 24%. Натомість у дітей ліквідаторів вміст обидвох субпопуляцій та їх співвідношення майже не відрізнялись від контрольних, складаючи відповідно 93% (гелпери), 89% (супресори) і 104,5% (ІРІ) контрольних величин.

На відміну від Т-ланки, В-ланка виявилась активована. Відносний вміст М-РУЛ переважав контрольний у евакуйованих у 3 рази, у переселених і дітей ліквідаторів - у 2,2 рази, абсолютний - відповідно у 2,5; 2,5 і 1,9 рази. Це супроводжувалося зниженням вмісту IgA на 19%, 31%, 41%, IgG - на 57%, 40%, 51% відповідно у евакуйованих, переселених та дітей ліквідаторів, що свідчить про зниження протиінфекційної резистентності організму. Рівень IgM у евакуйованих і дітей ліквідаторів знижувався в меншій мірі - на 12% і 8%, натомість у переселених - перевищував норму у 2 рази.

Виявлені порушення Т- та В-ланок супроводжувалися пригніченням функціональної активності і нейтрофільної ланки імунної системи, що проявлялося у зменшенні загальної кількості Е-РУН на 65%, 70% і 22%

в різних групах радіаційного ризику відповідно. Навантажувальний тест виявив супресію адгезивної здатності нейтрофілів у перших двох групах, що свідчить про неспроможність фагоцитозу у них.

Узагальнюючи отримані результати, Крючко Т.О. [280] підтверджує існування виявлених іншими авторами [578] 2 синдромів порушень Т-клітинної ланки: синдром загальної недостатності, який характеризується Т-лімфопенією та дефіцитом усіх субпопуляцій цих клітин і синдром дисбалансу клітинної ланки, коли Т-лімфопенія супроводжується дефіцитом однієї із регуляторних субпопуляцій. Перший синдром характерний для переселенців, другий - для евакуйованих; зміни у дітей ліквідаторів потрактовані як пригнічення Т-ланки без розвитку дисбалансу субпопуляцій. Зміни В-ланки автор розцінює як поліклональну активацію внаслідок порушень Т-залежної регуляції, погоджуючись з Чуаком А.А. [612].

В плані оцінки залежності "доза-ефект" вельми показові результати широкомасштабного дослідження Бандажевским Ю.И. и др. [53] імунного статусу дітей 3-8 років, мешканців м. Гомеля (щільність забруднення ^{137}Cs 1-5 Ки/км^2) та м. Светлогорська (евакуйованих 2 роки перед тим із районів із щільністю ^{137}Cs понад 40 Ки/км^2). Контролем служили діти із відносно "чистих" ($<1 \text{ Ки/км}^2$) міст Жлобін і Гродно. До слова, за даними Шидловського П.Р. [622], який вивчав залежність між щільністю забруднення ґрунту Гомельської області ^{137}Cs та вмістом останнього в організмі дорослих, щільність радіонукліду в межах 1-5 Ки/км^2 зумовлює активність його в тілі в середньому 0,26 мКи (9,6 кБк), тоді як 40-60 Ки/км^2 - 1,10 мКи (40,7 кБк). За даними Бандажевського Ю.И. и др. [53], у дітей 1-6 років, мешканців сіл Ветковського р-ну Гомельської обл. Білорусі, забруднених ^{137}Cs щільністю 15-40 Ки/км^2 , накопичення радіонукліду в організмі складає 59-87 Бк/кг при середньозваженій величині 63 Бк/кг. Звідси можна вирахувати, що активність інкорпорованого ^{137}Cs у мешканців Гомеля знаходились в межах 12-30 Бк/кг, тоді як у дітей другої групи на момент евакуації - в межах 71-104 Бк/кг; різниця між пересічними величинами складає 3,8 раза. У дітей 3-6 років, як корінних мешканців, так і евакуйованих, констатовано однотипні відхилення вмісту імуноглобулінів: зниження IgA відповідно на 25-29% і 32-36%, IgG - на 6-14% і 14,5-22% та підвищення IgM на 27-38% і 22-32%. Коефіцієнт IgG/IgM при цьому виявився зниженим відповідно на 26-37% і 30-41%. Отже, через 2 роки після припинення значного поступлення в організм ^{137}Cs пригнічення гелперної активності виявляється дещо глибшим, ніж 3-6 річне проживання в умовах незначної інкорпорації радіонуклідів. Натомість фагоцитарна активність нейтрофілів в першому випадку констатована на 8-15% вищою, а в другому - на 19-23% нижчою порівняно із контрольною. Цікаво, що відхилення ШОЕ мали протилежний характер: відповідно -46÷-59 і 18÷55%.

У дітей 6-8 років, корінних мешканців, пригнічення фагоцитарної активності складало 22-25%, тоді як у евакуйованих - лише 6-10%, що свідчить про відсутність у даному віці фази активації фагоцитозу на інкорпорацію значних доз ^{137}Cs . Дизімуноглобулінемія у постійних мешканців даної вікової групи виявилася менш вираженою: зниження IgA на 23%, IgG - на 10%, підвищення IgM на 27%, зниження коефіцієнта IgG/IgM на 4%. Дані стосовно евакуйованих дітей, на жаль, авторами не приведені.

Особливий інтерес в плані як віддалених наслідків, так і співставлення ефектів гострого і хронічного опромінювання, представляє робота Басвої О.В. і Соколенко В.Л. [45], в якій приведена порівняльна оцінка показників Т-ланки імунітету у двох груп практично здорових молодих людей 18-24 років. Першу групу склали евакуйовані із I зони відчуження у віці 10-11 р., а другу - мешканці IV зони (щільністю ^{137}Cs 1-5 Ки/км^2). Показано, що у осіб, підлеглих короточасному гострому опроміненню, вміст CD3^+ -лімфоцитів знизився на 21% (як відносний, так і абсолютний), натомість хронічне опромінення в малих дозах спричинило менш виражений відносний дефіцит (-13%) і аналогічний (-22%) - абсолютний. При цьому зниження відносного вмісту CD4^+ -клітин склало в I групі 12%, в II - 17% при однаковому, близькому до норми (93%), рівні CD8^+ -клітин. Абсолютний вміст гелперів/індукторів у перших не відрізнявся від середнього, тоді як у других був знижений на 26%. Стосовно супресорів/кіллерів відхилення складало -6% і -20% відповідно. Відзначені відхилення відбулися на тлі лімфоцитозу у евакуйованих, як відносного (+42%), так і абсолютного (+32%) та тенденції до лімфопенії у постійних мешканців IV зони (абсолютної -11%, відносної -14%).

В цьому ж плані ще цінніші результати дослідження Сорокман Т.В. [507] імунограм дітей, котрі мешкають на теренах районів з різним рівнем забруднення ^{137}Cs : Коростенському (1-5 Ки/км^2), Овруцькому (5-15 Ки/км^2) та Народицькому (15-40 Ки/км^2). За нашими розрахунками, зробленими на основі даних Шидловського П.Р. [622], накопичення ^{137}Cs в організмі дітей 7-13 років за такої щільності забруднення складає (в Бк/кг) орієнтовно 14-35, 38-77 і 53-124 при середньозважених величинах 25, 61 і 94 Бк/кг. Отже, співвідношення радіаційних навантажень складає 1:2,45:3,75. З представленої автором таблиці випливає, що проживання в умовах незначного забруднення спричиняє лише підвищення рівня IgM на 54,5% в поєднанні із тенденцією до підвищення на 9% IgG, так що коефіцієнт IgG/IgM знижується на 29,5%, що відображує гіпофункцію гелперів. Відносний вміст ТФР-лімфоцитів знижений на 19,5%, натомість ТФЧ-клітин - на 12,5%. Інші параметри імунограми - в межах норми. 3-5-разове підвищення радіаційного навантаження супроводжується дальшим зниженням відносного вмісту ТФР-субпопуляції (до 77% норми) в поєднанні з перевищенням вмісту ТФЧ-субпопуляції стосовно норми на 5%, а стосовно попередньої групи - на 20%, так що імунорегуляторний індекс, майже нормальний (92%) в попередній групі, знижується до 73% від контролю. Це супроводжується зменшенням вираженості гіперімуноглобулінемії М до 118% від контролю. Дальше нарощення радіаційного навантаження суттєво знижує вміст Т-лімфоцитів (на 27%), збільшує дефіцит ТФР-ПУЛ до 49% норми, при цьому різко падає вміст і ТФЧ-ПУЛ (до 60%), що веде до повторного підйому IgM на 36% та тенденції до зниження IgG на 9%, так що коефіцієнт IgG/IgM падає до 67% норми. Фагоцитарна активність нейтрофілів, нормальна в попередніх групах, за даних умов знижується до рівня 46% від контролю.

Отже, залежність між рівнем ^{137}Cs в ґрунті, а також його інкорпорації, та окремими параметрами імунограми неординарна і нелінійна, що узгоджується з існуючими теоретичними положеннями. Зазначений стан імунітету у дітей третьої групи Т.В. Сорокман [507] відносить до компенсаторної фази, для якої характерне поєднання високого абсолютного числа Т-лімфоцитів з низьким відносним рівнем, що свідчить про часткову втрату функціональної активності, яка протягом певного часу може компенсуватися збільшенням їх кількості. При цьому імунна система працює в режимі напруження, ознаками якого є підвищений в 1,5 рази рівень бластної трансформації, низький рівень спонтанних Еа-РУЛ та модуляції Еа-РУЛ імуностимулюючими препаратами, продукції IgG, зниження вдвічі числа фагоцитуючих клітин. Вірогідним прогнозом при збереженні дії іонізуючого випромінювання, на думку авторів, може бути формування клітинно-функціональної недостатності з переходом в абсолютну вторинну недостатність. Корінною ознакою імунного статусу дітей другої групи, за автором, є підвищення $E_{\text{ТФЧ-РУЛ}}$ з супресорними властивостями. Вплив їх прямо або побічно позначався на усіх субпопуляціях лімфоцитів, але в найбільшій мірі - на Еа-РУЛ. Автор припускає, що причиною включення супресорного механізму є субклінічна алергічна готовність лейкоцитів, що формується за умов невисокого радіаційного навантаження як реакція на тривале подразнення імунної системи. Таке подразнення зумовлює достатню фагоцитарну активність нейтрофілів і найвищу проліферативну активність лімфоцитів, що супроводжує алергічні стани.

Отже, у обох категорій потерпілих імунодисфункція має принципово однаковий характер і вираженість, що свідчить про її зумовленість саме факторами чорнобильської катастрофи – короткотривалим чи довготривалим зовнішнім чи внутрішнім опроміненням малими дозами радіонуклідів та гострим чи хронічним психо-емоційним стресом.

Резюмуючи проаналізовану літературу, слід погодитися з міркуваннями Савцової З.Д. [457], що патогенез постчорнобильських імунодефіцитів має складний комплексний характер і включає ряд компонентів: пряму і опосередковану пошкоджувальну дію іонізуючих випромінювань на клітини імунної системи, включно із стромальними і допоміжними елементами; порушення процесів дозрівання і диференціювання імунокомпетентних клітин (переважно Т-лімфоцитів); порушення функцій центрального органу імунітету - тимуса; розвиток аутосенсibiliзації; глибоку дискоординацію імунорегуляторних процесів і взаємодій в рамках імунної системи; зміну гормональної регуляції імунної реактивності, пов'язану із ендокринними порушеннями. Ми також цілком згодні з автором щодо відкритості питання про первинність та вторинність перелічених феноменів, тобто їх причинно-наслідкові стосунки.

1.3. Радіація і нирки

Попри те, що з-поміж паренхіматозних органів нирки вважаються найчутливішими до опромінення, за критичну тканинну дозу, яка пошкоджує нефрони, приймали 20 Гр, отриманих впродовж 20 днів. Відомо також про виявлення ознак радіаційного нефриту у 52% хворих, які були опромінені сумарною дозою 15-20 Гр впродовж 3 тижнів [327,379]. Москалев Ю.И. [365] в якості порогової дози для радіаційного враження нирок теж вказує сумарну дозу 23 Гр при фракціонованому опроміненні в разовій дозі 1 Гр впродовж 5 тижнів. Проте в іншому місці монографії приводяться дані різних авторів про зміни в нирках експериментальних тварин після одноразового опромінення в дозах 15, 10 і 5 Гр, а у новонароджених - навіть 3,3 Гр. Автор узагальнює, що порогові дози зовнішнього опромінення, які викликають пошкодження нирок, близькі для різних тварин (щурі, миші, свині, собаки) і знаходяться в діапазоні 5-12 Гр; при фракціонуванні вони можуть бути збільшені принаймні втричі.

За умов інкорпорації радіонуклідів поріг для індукування нефропатії значно нижчий. Так, при введенні хворим людям ^{228}Th в дозі 37-110 кБк/кг спостерігався характерний радіаційний нефрит; сумарна доза, отримана нирками, складала при цьому в середньому 3,6 Гр. У щурів нефросклероз індукується при доведеному введенні ^{210}Po в кількості 37-74 кБк/кг, що створює дозу 1-3 Гр, накопичувану нирками на 150-300-ту добу; при інкорпорації ^{210}Po в кількості не менше 185 кБк/кг склеротичні зміни в нирках виникають під кінець 2-го місяця у 81% самців і 100% самок щурів.

У собак при введенні ^{239}Pu (46,2 кБк/кг) розвивається нефросклероз судинного типу з переважним враженням капілярів клубочків та приносящих артеріол. В ниркових мисках виявляли камені і пісок, що вказує, на думку автора, на порушення сольового обміну. При інкорпорації ^{241}Am (185 кБк/кг) судинні зміни в нирках собак найрізкіше виражені в юкстамедулярній зоні. В епітелії каналців виявлено дистрофічні зміни, переважно білкового характеру, з випаданням у просвіт зернистих і гіалінових циліндрів [366].

При парентеральному введенні щурам ^{252}Cf (18,5-296 кБк/кг) розвиток хронічного променевого пошкодження проявляється поєднанням гіпо- і гіперпластичних, склеротичних, дистрофічних, аутоімунних, відновлювальних, дизгормональних і неопластичних процесів як в нирках, так і в залозах внутрішньої секреції, гормони яких, передовсім альдостерон і паратирин, включаються в патогенез ниркової патології за типом клубочково-каналцевої недостатності з вислідом у гломерулосклероз і нефросклероз. При цьому на 60-ту добу (доза 1,36 Гр) формуються склеротичні зміни за типом компенсованого помірно вираженого гломерулосклерозу системи клубочків, які функціонували на момент інкорпорації в нирку нукліда, з атрофією каналців по ходу вражених нефронів і атиповою регенерацією їх епітелію. Запустілі клубочки і нефрони чергуються із компенсаторно гіпертрофованими гломерулами, особливо багаточисельними в юстагломерулярній зоні. На 250-ту добу в нирках щурів, які отримали не менше 74 кБк/кг ^{252}Cf (дозу 1,44 Гр), прогресує гломерулосклероз із

різкою атрофією каналців, розростанням сполучнотканинної строми між ними, доста білка і гіалінових циліндрів, розтягненням каналців і утворенням ретенційних кист [367].

Отже, морфологічні зміни, спричинені терапевтичним опроміненням людей, проявляються у дегенерації і депопуляції клітин епітелію ниркових каналців, які розвиваються через 6-12 місяців; поряд з тим, наступають дегенеративні зміни в судинах у вигляді набубнявіння і проліферації ендотеліоцитів, потовщення інтими і стінок судин, звуження їх просвіту.

На думку Москалева Ю.И. [365], питання щодо первинного чи вторинного судинного характеру радіаційно індукованої ниркової патології (із загибеллю каналцевого епітелію, розвитком гострого нефриту) залишається відкритим. Ангіопатії в нирках, що проявляються через кілька місяців чи навіть років (3 міс - 8 років) і поступово наростають, мало відрізняються від таких в інших органах. Якщо навіть в патогенез радіаційних нефритів втягнено лише критичний тип клітин, то пошкодженням якої частини нефрона може викликати вторинні зміни у іншому місці. Радіаційне враження може викликати послаблення функції нефрона в зв'язку з первинним пошкодженням ниркових каналців і клубочків, а також прямі судинні пошкодження. Важлива роль пошкодження клітин каналців в пізніх радіаційних враженнях нирок підтверджує концепцію, згідно з якою пізні ефекти визначаються змінами паренхіматозних клітин, а не судин [750].

Як вже згадувалося, однією із ланок патогенезу нефропатії може бути альдостеронізм. Це підтверджується розвитком у 40-100% тварин з інкорпорованими радіонуклідами аденом і локальної гіперплазії клубочкової і пучкової зон кори наднирників, які проявляють гормональну активність, особливо стосовно альдостерону. Останній, накопичуючись у судинних стінках, особливо в судинах нирок, підвищує їх чутливість до катехоламінів. До того ж, нерідко розвиваються феохромоцитоми, що вкупі викликає склеротичні зміни судин [366,367].

Альдостеронізм, як відомо, супроводжується дистрофічними змінами епітелію каналців. При гіперглікокортицизмі проксимальні відділи каналців теж поранені зернистою дистрофією із розширенням чи звуженням їх просвіту. В дистальних відділах виявляються різноманітні за структурою циліндри та ознаки закупорки просвіту. Багато з-поміж епітеліоцитів звивистих каналців являють собою деструктивні утворення. Артеріоли піддаються склерозу і гіалінізації. Склероз і круглоклітинна запальна реакція проявляються і в інтерстиції. Морфологічні зміни поєднуються із функціональними: ніктурія, зниження ниркового плазмоліну, гломерулярної фільтрації, концентраційної здатності стосовно креатиніну та підвищення - стосовно сечовини, підвищення кліренса калію внаслідок підвищення його каналцевої секреції на фоні зменшення гломерулярної фільтрації, зниження кліренса натрію внаслідок останньої причини в поєднанні з підвищенням його реабсорбції. Описані враження нирок пов'язують як з безпосереднім ефектом гіперглікокортицизму, так і з розвитком гіпокаліємічної нефропатії, для якої характерна вакуолізація клітин проксимальних каналців [327,523].

Бачурін Г.В. [64], Люлько О.В. та ін. [323], моделюючи гострий пієлонефрит, показали, що попереднє γ -опромінення тварин (по 0,2 Гр щоденно впродовж 10 днів) робить запальний процес в обидвох нирках значно агресивнішим, що проявляється, по-перше у швидшому розвитку патологічного процесу (на 2-3-й день проти 4-5-го дня в контролі), по-друге, у вираженіших порушеннях судинного тону, мікроциркуляції, дистрофії судинного ендотелію та каналцевого епітелію.

Викладені експериментальні та клінічні дані стосуються все ж уражень нирок, зумовлених дозами радіації, які виходять за межу малих. Тому особливий інтерес викликають результати білоруських патоморфологів. Бандажевський Ю.И. і Фомченко Н.Е. [54], згодуючи щурам разом із вівсом ^{137}Cs в дозі 373 Бк/кг впродовж 3-5 тижнів, виявили наявність виражених патологічних змін з боку як клубочків, так і каналців. Гломерулярні зміни проявлялися у вигляді проліферації мезангіальних клітин (різновиду макрофагів), інфільтрації петель лімфоїдно-гістіоцитарними елементами, фрагментації і загибелі клубочків. В епітелії прямих і звивистих каналців відмічалась зерниста і гіаліновокрапчаста дистрофія. Отже, радіаційна нефропатія відтворюється, в принципі, і при застосуванні малих доз ^{137}Cs .

Принагідно слід зауважити, що Luxton R.W. [710] виявляв незначні враження нирок у 15% обстежених рентгенологів, котрі працювали тривалий час при опроміненні до 0,5 Гр. Зміни в нирках від дози 0,4-1,65 Гр відзначалися і при внутрішньому опроміненні [227]. У 90% ліквідаторів 1986 р. (травень-червень) виявляли вегето-нефрологічний синдром, із зниженням добового діурезу на 25-35% [57]. Тому неможливо переоцінити в плані нашого викладу роботу Романенко А.М. та ін. [444], які вперше дослідили тканину нирок, отриману під час розтину ліквідаторів 1986-1991 р.р., померлих у віці 34-67 років (пересічно 53 роки) від різних соматичних захворювань у 1991-1997 р.р. Дозове навантаження становило 5-75 сЗв. Серед 16 ліквідаторів без наявного порушення ниркових функцій, з нормотензією на фоні візуально інтактних більшості клубочків нерідко спостерігалось вогнищеве збільшення мезангіального матриксу, гіаліноз гломерул (у 8-15%), колапс (у 7-10%) та гіпертрофія (у 7-12%) клубочків, інтестицій мозкової речовини звичайно характеризувався помірним набряком, часто в ньому спостерігались зони дрібних вогнищ склерозу, відмічалось нерегулярне потовщення базальної мембрани каналців, помірне склерозування стінок артерій та вен. Проте такі ж незначні гломерулярні та судинні зміни спостерігались у пацієнтів контрольної групи, в яких розподіл основних захворювань та вік співпадав з такими ж групи ліквідаторів. Це дало підстави авторам класифікувати виявлені зміни як "помірні вікові". Натомість серед 18 ліквідаторів з клініко-лабораторними ознаками нефропатії (підвищення рівня в плазмі сечовини, креатиніну, протеїнурія, артеріальна гіпертензія) на автопсії в більшості клубочків спостерігалось розширення мезангію, незначна або помірна проліферація ендокапілярних клітин та збільшення мезангіального матриксу. У стінці дрібних артерій та аферентних артеріол зазвичай виявлявся гіалін. В інтерстиції спостерігався

гніздний склероз з дрібними вогнищами лімфоцитарної та макрофагальної інфільтрації, помірний набряк. У вогнищах склерозу та між ними значна частина каналців була з ознаками атрофії та характеризувалась виразним потовщенням базальної мембрани каналців, сплюсненням нефротелію і значним зменшенням просвіту. За межами зон атрофії нефротелії характеризувався різної вираженості дистрофічними змінами. Юктаваскулярні клітини виявлялися в 1-4% клубочків, в яких вони розташовувалися в 2-3 шари. Ультраструктурно ендотеліальні, епітеліальні, мезангіальні та інтерстиціальні клітини були набухлими, а їх органели - з виразними ознаками деструкції.

Отже, за висновком авторів, у 53% хворих-ліквідаторів наявні ознаки нефропатій, в тому числі в 26,5% спостерігалися виразні гломерулопатії, в інших 26,5% - картини склеропатичної стадії артеріо- та артеріоло-нефросклерозу. При цьому частка оклюзійно-гіпертензивної нефропатії складала 50%, імуноопосередкованих - 28%, діабетичної - 22%. Спираючись на дані літератури, автори відзначають можливість етіопатогенетичної залежності наявних порушень ліпопероксидації, нейрогуморальної, вегетативної регуляції, імунодисфункції у значної частини ліквідаторів з виявленими формами нефропатій як невід'ємних складових певних загальних захворювань. Водночас пре- і склеротичні зміни автори відносять до ознак випереджаючого біологічного старіння, як складник стрес-вік-синдрому.

Карпенко В.С. та ін. [244] шляхом порівняльних лабораторно-функціональних досліджень хворих на гідронефроз, котрі проживають на теренах із різним радіаційним фоном і отримали дози до 16 мЗв, 17-50 мЗв і 51-268 мЗв, показали радіогенне зниження гуморального і клітинного імунітету, зміни активності ензимів, ліпопероксидації, дистрофію епітелію каналців нефрону та клітин слизових сечостатеви́х органів. На цьому тлі частість гнійно-запальних післяопераційних ускладнень збільшилась в 1,5-2 рази, алергії - в 9 разів.

Саме тут доречно повторити вже згадувані дані про підвищення вмісту серотоніну і тромбоксану в поєднанні із зниженням вмісту простагландину. Відомо, що серотонін спричиняє дозозалежну констрикцію ниркових судин аж до розвитку вираженої ішемії зовнішнього шару кіркової речовини і некрозу каналців [643]. Зменшення продукції нирками простагландину I_2 супроводжується підвищенням опору їх судин і гіпертензією. При цьому простагландини збільшують нирковий кровоплин як за рахунок прямого зниження судинного опору, так і ослаблення ефектів вазоконстрикторів - ангіотензину, вазопресину і норадреналіну, а також тромбоксану [673].

Описані патологічні зміни можна розглядати в якості нейро-дистрофічного процесу, психо-соматичної патології, індукованої функціональними психо-неврологічними і психо-емоційними гострими і підгострими реакціями [57].

В світлі концепції Барабоє В.А. [55,57], згідно з якою реакції організму людини і тварин на тривалий вплив радіації низької інтенсивності розглядаються як хронічний радіаційний стрес, особливий інтерес викликають результати досліджень Brundig P. et al. [657,658]. Автори вивчали вплив стресових ситуацій на концентрацію і екскрецію літогенних (кальцій, оксалати, урати) і літолітичних (магній, натрій, цитрати) субстанцій сечі у здорових осіб та пацієнтів з оксалатними каменями. Виявлено що у нормальних персон за звичайних умов концентрація і екскреція кальцію максимальні вночі, в продовж дня вони падають. У випадках попереднього стресового навантаження обидва показники підвищуються як вдень, так і вночі. Відзначені зміни ще вираженіші у хворих на оксалатний уролітіаз. Концентрація і кількість оксалатів у всіх порціях сечі здорових осіб, зібраних після стресу, перевищують контрольні, пік спостерігається через 12 год після 6-годинних екзамнів. І за даним літогенним параметром ще вираженіші зміни виявлено у хворих. Обидва параметри сечової кислоти теж реагують на стресову ситуацію підвищенням, при цьому піки реєструються через 6 і 42 год. Цікаво, що дана реакція хворих на оксалатний уролітіаз виявилася менш вираженою. Натомість екскреція магнію - представника літолітичних субстанцій - під впливом стресової ситуації в обидвох групах різко знижується, відновлюючись до початкового рівня лише через 42 год. Параметри інших літолітичних субстанцій - цитрату і натрію - проявляють тенденцію до зниження. Автори дійшли висновку, що стресове навантаження, особливо в день його пред'явлення, а також у наступний, суттєво підвищує ризик утворення ниркових каменів шляхом підвищення концентрації в сечі літогенних субстанцій в поєднанні із зниженням - літолітичних.

1.4. Бактеріологічні та імунологічні аспекти пієлонефриту

Пієлонефрит відноситься до неспецифічних, в основному бактеріальних, інфекцій органів сечової системи з переважним втягненням у патологічний запальний процес тубуло-інтерстиційної тканини і чашечково-мисочкової системи нирок, з нерідким поширенням на кровоносні судини і клубочки [78,120,326,408].

За влучним виразом Маждракова Г. [326], пієлонефрит є інфекційним, але не контагіозним захворюванням. Слизова оболонка сечових шляхів і паренхіма нирки можуть вражатися найрізноманітнішою бактеріальною патогенною флорою, як ендогенною, так і екзогенною, причому структура мікробного пейзажу підлегла еволюції в часі, статевим, віковим та іншим чинникам. Проблема бактерійурії - одна із центральних в урології і нефрології. При вивченні обсіменіння сечі враховується структура мікробного пейзажу, перелік ізолятів, які його формують, концентрація кожного ізоляту. На даний час припущення про можливість існування безмікробних форм пієлонефриту більшістю дослідників відкинуте, тому випадки відсутності росту при посівах сечі трактується на користь спричинення запалення L-формами бактерій, мікоплазмами, хламідіями тощо [78,637].

Савицкая К.И. и др. [456] в 34,8% проб середньої порції сечі хворих на хронічний пієлонефрит на тлі коралевидного нефролітіазу росту не виявили, в 48,6% - висівали монокультуру, в решти - мікробні асоціації: двокомпонентні (13,0%) чи трикомпонентні (3,7%). Отже, біля 3/4 всіх бактерій припадає на долю монокультур,

біля 1/5 - на бактерії в складі двокомпонентних асоціацій. Спектр бактерій, виділених із проб, представлений 27 видами. Половина всіх ізолятів припадає на долю ентеробактерій, з рівночастістю *E. coli* і групи *Proteus-Providencia* з переважанням *Pr. mirabilis*; далі в порядку зниження - *Klebsiella-Enterobacter* (*K. pneumoniae*, *E. cloacae*), *Citrobacter*, *Serratia*. В 22% - неферментуючі грамнегативні бактерії, головним чином *Pseudomonas*, особливо синьогнійна паличка. Серед грампозитивних коків порівно зустрічаються коагулазонегативні стафілококи і стрептококи групи D. Характерна поява *Candida*. При перерахунку на проби з наявністю росту, порівняно із сумою ізолятів, помітніше переважають проби з грамнегативними паличками (96%). Монокультури представлені 26 видами з переважанням грамнегативних паличок (3/4 ізолятів), ентеробактерій (56%). В порядку зниження частоти: *E. coli*, неферментуючі грамнегативні бактерії, *Proteus-Providencia*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Citrobacter-Serratia*. Серед грамнегативних паличок *E. coli* складає 29%; серед грампозитивних коків - 60% стафілококи (в т.ч. *Staph. epidermidis* - 38%, *Staph. saprophyticus* - 20%, *Staph. aureus* - 2%) і 40% - стрептококи. Отже, серед монокультур в 3/4 випадків зустрічаються грамнегативні палички, в 1/5 - грампозитивні коки. Двокомпонентні композиції включають 24 види, з них 3/4 - грамнегативні палички, в т.ч. в 1/2 - *Enterobacter*, в 1/4 - неферментуючі грамнегативні бактерії. 3/4 культур грамнегативних паличок виділяються в титрах 10^5 - 10^6 КУО/мл, 3/4 грампозитивних коків - 10^3 - 10^4 КУО/мл. В цілому в 20-45% проб з бактерієюрмією титр складає 10^3 - 10^4 , як і в 83-93% проб з коковою бактерієюрмією. 90% ізолятів грампозитивних паличок мали концентрацію 10^3 - 10^4 .

Копейка А.А. и др. [274], обстеживши хворих 50-70 р. на сечокам'яну хворобу та хронічний пієлонефрит і цистит, не виявили росту у 39,2% проб, висіяли монокультури - із 51,6%, 2- і 3-компонентні асоціації - із 9,2% проб. В монокультурах в 58% ідентифіковано грамнегативні палички, серед них в 27% - *E. coli*; в 33% - неферментуючі грамнегативні бактерії, в т.ч. *Ps. aeruginosa* - 24%, *Proteus* - 13%. Частість стрептококів і стафілококів виявилася майже однаковою (18% і 17%). Частість *E. coli* в 2-3-компонентних культурах нижча, ніж у монокультурах, тоді як частість грампозитивних коків в асоціаціях, навпаки, переважає таку в монокультурах. Грампозитивні коки, за винятком *Staph. fecalis*, виділяються переважно в титрі 10^3 - 10^5 КУО/мл, натомість *E. coli* - в титрі 10^5 - 10^7 КУО/мл. З іншого боку, ступінь бактерієюрмії 10^5 - 10^7 КУО/мл констатована авторами у 70% пацієнтів, а 10^3 - 10^5 КУО/мл - у 30%.

Коваленко В.М. та ін. [502], досліджуючи сечу хворих на хронічний пієлонефрит в фазі загострення, констатували відсутність бактерієюрмії у 13,9-16,6%, наявність стафілокока - у 33,3%, *E. coli* - у 25,0-23,3%, клебсієли - у 8,3-6,6%, стрептокока - у 5,5-6,6%, протей - у 5,5-3,3%, інших бактерій - у 8,3-10,0% випадків. Особливу інформаційну цінність, на наш погляд, мають результати паралельних посівів сечі, ниркової тканини, жирового тіла ниркових воріт та подрібнених конкрементів, отриманих під час операцій з приводу нефролітіазу [408]. Росту бактерій не відзначено відповідно у 35,6%; 24,9%; 26,0% і 33,3%. Серед виділеної мікрофлори переважали бактерії роду протей (26,6-30,0%), частість *E. coli* і стафілокока складала по 11,9-16,9%, синьогнійної палички - 8,5-10,7%, ентерокока - 1,1-2,3%, клебсієли - 0-1,1%. При цьому ріст бактерій одного виду в усіх об'єктах констатовано у 48,6% хворих, відсутність росту в усіх об'єктах - у 24,9%. Співпадіння мікроорганізмів в сечі і конкрементах склало 90,9%, в тканині нирки і жировому тілі її воріт - 93,3% випадків. Разом з тим, при відсутності бактерій в сечі в нирковій тканині мікроби виявлялися у 16,7% випадків, що, на думку авторів, свідчить про вищу діагностичну значущість посівів саме ниркової тканини.

Аналіз уроштамів, виділених із сечі 142 хворих хронічним пієлонефритом, проведений Неймарком А.И. и др. [373], показав, що провідне місце належить грам-негативній флорі: вона висівалася в 62,4-72,4% випадків. Найчастіше висівалися ентеробактерії, серед них найбільшу долю склала *E. coli* (38,5-64,3). Друге місце за частістю виявлення посідила група грам-позитивних коків (стафіло- і стрептококи групи D), вони виділялися з практично однаковою частістю. Доля неферментуючих грам-негативних бактерій коливалася в межах 8,3-17,2%. Особливо цінним в даному дослідженні вважаємо паралельне визначення факторів патогенності уроштамів. Авторами виявлена гемолітична здатність у 61,1-86,7% уроштамів, протеолітична - у 47,4-80,0%, уреазна - у 37,0-78,9%, адгезивна - у 75,0-78,6%, здатність інактивізувати бактерицидність сироватки - у 84,2-88,6%, резистентність до антибіотиків - у 29,6-34,3%.

Геєв Ю.В. та ін. [136], обстеживши породіль з хронічним та гострим гестаційним пієлонефритом, виявили співпадіння мікрофлори сечового міхура та піхви, прямої кишки, порожнини рота, носа, зів'яз в 86%. Збудниками гострого пієлонефриту найчастіше є бактеріїди і клостридії, хронічного - мікробні поєднання.

Ухаль М.І. та ін. [536] серед хворих з гострим пієлонефритом, який розвинувся на тлі сечокам'яної хвороби, із сечі, зібраної із миски нирки під час операції, висівали у 33% випадків *E. coli*, у 20,5% - бактерії родини протей, в 16,5% - стафілокок, в 13,5% - ентеробактерії, в 10% - синьогнійну паличку, в 6,7% - клебсієлу. Мікробний спектр біопатів паренхіми, навколониркової жирової тканини та лімфатичного вузла із зони калитки нирки практично співпадав із таким сечі. Так, у 30% висівалася *E. coli*, в 20,5% - протей, по 13,5% - стафілокок, ентеробактерії, синьогнійна паличка, в 10% - клебсієла, тобто відповідність складає 93%. В усіх випадках в мазках-відбитках з біопатів на поверхні бактерій були виявлені IgG M і G, що дало авторам підставу стверджувати про тривале знаходження виявлених бактерій в організмі хворих та їх пряме відношення до розвитку інфекційного запального процесу. Серед хворих на гострий калькульозний пієлонефрит, викликаний кишковою паличкою, у 80% в копрограмі констатовано збільшення загальної кількості *E. coli* та відносної кількості її патогенних форм. У всіх випадках зумовленості пієлонефриту протейями виявлено збільшення їх кількості і в кишковому вмісті. Поєднання підвищеного вмісту бактерій в кишківнику із локалізацією їх в нирках мало місце у 75% хворих на стафілококовий та ентеробактерний пієлонефрит, разом з тим авторами не виявлено

зв'язку між вмістом збудників пієлонефриту в сечі, біоптатах та кишківнику стосовно синьогнійної палички і клебсієли. Отже, у 66% хворих на гострий калькульозний пієлонефрит, розвинутий на тлі первинного кишкового дисбактеріозу, найвірогіднішим механізмом інфікування нирок є транслокація патогенних мікроорганізмів за межі кишківника з подальшим попаданням цих бактерій до нирок та розвитком у них, за умов порушення відтоку сечі, гострого інфекційно-запального процесу.

Яковлева Е.Б. і Шахман Н.В. [637] констатують, що основними етіологічними агентами при пієлонефриті виступають ентеробактерії (80%): ешеріхії (40-60%), клебсієли (7-20%), протеї (9-16%), стрептококи (4-20%), ентерококи (5-15%), стафілококи (5-14%), а головним їх джерелом служить кишковий мікробіоценоз. Одним із провідних механізмів проникнення бактерій у нирки є їх транслокація з кишківника спочатку в мезентеріальні лімфовузли, а після цього - в кровоносне русло із наступним гематогенним інфікуванням ниркової тканини. Вогнища інфекції можуть локалізуватися також в мигдаликах, дихальних шляхах, геніталіях, зубах, жовчовому міхурі тощо. Означені моменти дали підстави авторам розглядати пієлонефрит як варіант ендогенної інфекції та результат бактеріальних взаємовідносин, характер розвитку яких істотно залежить як від генетично детермінованих фенотипових ознак бактеріальних агентів, так і від стану макроорганізму (його схильності до інфекції) та впливу зовнішніх факторів, здатних модифікувати міжпартнерські симбіотичні взаємодії. Пропонується алгоритм розвитку пієлонефриту, згідно з яким на преморбідному етапі в макроорганізмі pojawiaються і нагромаджуються потенційні збудники інфекції. На етапі транслокації урпатогени із вихідного біотопу, долаючи імунобіологічні бар'єри господаря, прориваються в лімфокровоносне русло і внаслідок гематогенної дисемінації інфікують ниркові тканини. На етапі колонізації нирок інфекційні агенти закріплюються на каналцевому і чашечко-мисковому уроепітелії шляхом адгезії.

Вияснено, що більшість грамнегативних бактерій - потенційних збудників пієлонефриту - мають своєрідні війки або фімбрії, рецепторами для яких є деякі структури мембран клітин сечових шляхів, зокрема для Р-фімбрій рецепторами служать глікосфінголіпіди уроепітелію. Наявність фімбрій дозволяє бактеріям успішно прикріплюватися до клітин сечових шляхів (феномен бактеріальної адгезії). Останній полегшує прояв вірулентності бактерій, котра пов'язана із наявністю у них К- і О-антигенів. К-антигени протидіють опсонізації і фагоцитозу бактерій, а О-антигени визначають їх ендотоксичний ефект, одним із проявів якого є зниження, аж до блокади, перистальтичної активності гладкої мускулатури сечових шляхів, опосередковане системою простагландинів. В результаті виникає так звана "фізіологічна" обструкція сечових шляхів з підвищенням в них тиску сечі, цілком достатнього для реалізації мисково-ниркового рефлюкса. Отже, адгезія бактерій до уроепітелію дає їм змогу протидіяти механічному вимиванню із сечових шляхів, а ендотоксичний ефект, що прозводить до порушення уродинаміки з виникненням турбулентного потоку сечі в краєвих зонах сечоводу, полегшує просування бактерій по його стінці до нирки [78].

Основним у розвитку пієлонефриту є етап альтерації колонізованих тканин нирок як результат подальшої міжклітинної та тканинної взаємодії збудника та господаря. Він залежить як від продукції бактеріями гістопшкоджуючих субстанцій, так і від реакції макроорганізму на втручання урпатогенів. Чинність і характер цієї реакції визначають інтенсивність індукованого запального процесу в нирках і ступінь клінічної маніфестації пієлонефриту: латентну, маломаніфестну або з яскраво вираженою симптоматикою. Конфронтація паразита і господаря може завершитися як елімінацією урпатогенів з органів сечової системи та інволюцією клінічної симптоматики, тобто станом санації, так і трансформуватися у відносно "мирне" співжиття з довгим пережиттям урпатогенів у нирках і уротракті макроорганізму з мінімальними проявами ниркової патології (стан персистенції, хронізація пієлонефриту в латентній формі). Автори підкреслюють, що навіть повна санація органів сечової системи не страхує від реінфекції, особливо за умов збереження вегетування потенційних урпатогенів у вихідному біотопі.

Знаменно, що серед чинників, які детермінують виникнення та перебіг кожного із перелічених етапів пієлонефриту, фігурують, окрім інших, імунodefіцитні стани (ендогенні фактори) та імунodeпресанти і стресори (екзогенні фактори). Це спонукає нас до необхідності детальнішого аналізу імунологічних аспектів пієлонефриту.

Переважає більшість збудників пієлонефриту є комменсальними мікроорганізмами, умовно-патогенними бактеріями, багато серед яких належать до резидентної мікрофлори (opportunistic agents) людини. Ці мікроби можуть викликати патологічний процес лише при ослабленні захисних сил організму, тобто за умов порушення в системі антиінфекційної резистентності, її мікробіологічному і імунологічному аспектах.

Ще в 1967 р. Beeson P. (цит. за [326]) виявив при колибацилярній інфекції сечових шляхів зниження бактерицидної здатності сироватки крові і активності комплемента. Тоді ж Oehme J. (цит. за [326]) констатував у дітей, хворих на активний пієлонефрит, зниження вмісту IgA і підвищення - IgM при нормальних величинах IgG. В оглядах Дранника Г.М. - засновника нового напрямку - імунонфрології [186,190], підсумовано відомі на цей час дані, які виявилися неоднозначними. Так, попри наявність преципитинів у хворих з рецидивами пієлонефриту інтенсивність розмноження бактерій в нирці не зменшувалася, небезпека повторних загострень подвоювалася порівняно із первинною атакою. Не було знайдено кореляції між титром антитіл і протимікробним імунітетом. У хворих із безсимптомною бактерійурією антитіла не відвертали розвиток пієлонефриту, що свідчить про відсутність у них захисних властивостей. Виявлено відсутність бактерицидної дії агглютинуючих протибактерійних антитіл на збудників пієлонефриту, особливо при його несприятливому перебігу. Показана можливість персистенції інфекції сечових шляхів на тлі значних титрів сироваткових антитіл. Натомість інші автори отримали відчутний лікувальний ефект шляхом підвищення титрів антитіл проти виявленого збудника і одночасного застосування антибактерійних препаратів.

Отже, у відповідь на вторгнення в тканину нирки інфекційного агента макроорганізм починає синтезувати протимікробні антитіла, котрі відіграють важливу роль у знешкодженні мікроорганізмів. Хоча поява специфічних антитіл в жодній мірі не гарантує спонтанного одужання від пієлонефриту, проте захисна функція антитіл все ж вельми важлива для сприятливого завершення хвороби.

Третя група фактів свідчить про негативні наслідки продукції протибактерійних антитіл. Так, у деяких хворих останні не тільки не виконують своєї захисної функції, а й сприяють прогресуванню патологічного процесу у нирковій тканині шляхом утворення з бактеріями імунних комплексів і їх фіксації на базальних мембранах каналців нефрона, індукованої бактерійними антигенами. Інший механізм полягає у біосинтезі цитотоксичних протиниркових автоантитіл внаслідок так званої антигенної мімікрії уропатогенних бактерій - наявності низки детермінант, спільних для *E. coli* та деяких структурних білків еритроцитів та ниркової тканини людини. Автоімунна відповідь на білок Тамма-Форсфалла, продукований дистальними каналцями нефрона, як результат перехресної реактивності, розглядається як один із можливих патогенетичних механізмів, поряд із бактерійурією і міхурево-сечоводним рефлюксом, розвитку хронічного пієлонефриту у хворих на рецидивний уролітіаз [186].

У розвитку сечової інфекції певну роль відіграють порушення і місцевого гуморального імунітету. Відомо [465], що в складі слизової ниркових мисок та сечоводів локалізовані імунні структури, представлені поодинокими і множинними лімфоїдними вузликами на різних етапах свого розвитку, а також дифузно-розсіяними в слизовій оболонці та підслизовій основі клітинами лімфоїдного ряду. При попаданні інфекції розвивається активна локальна імунна відповідь.

Розвиток пієлонефриту зумовлений порушеннями, окрім гуморальних, і клітинних чинників імунітету. В активній фазі пієлонефриту у дітей виявлено пригнічення системи Т-клітин (за реакцією бласттрансформації на ФГА і специфічні антигени), вираженість якого зменшувалася по мірі редукції пієлонефритичного процесу [186]. Пригнічення клітинного імунітету може бути пов'язане із генерацією антитілаактивованих Т-супресорів, максимум функціональної активності котрих співпадає із спалахом бактеріальної реплікації в нирках інфікованих щурів. Вважають, що при попаданні бактеріальної інфекції в ниркову тканину з наступною її активною реплікацією відбувається активація гуморальної імунної відповіді, яка супроводжується утворенням антигенспецифічних антитіл, і водночас - генерацією клітин, котрі супресують клітинноопосередкований імунітет. Внаслідок такого дисбалансу імунної відповіді ниркова інфекція стабілізується і персистує впродовж тривалого періоду. Елімінація Т-супресорів, зокрема циклофосфамідом, відновлює клітинноопосередковану імунну відповідь на ниркову інфекцію, що веде до її купірування [186].

Отже, супресія Т-лімфоцитів може бути головним чинником, який сприяє розвитку підвищеної чутливості нирки до інфекції, що є наслідком неспроможності імунних реакцій здійснювати свої захисні функції [186]. Разом з тим, за умов недостатньої функції Т-супресорів і пошкодження ниркової тканини із зміною її антигенних властивостей, можливе формування автоімунного процесу. Протиниркові антитіла виявляються у половини хворих на пієлонефрит, після лікування із досягненням повної ремісії частість їх виявлення знижується із 54,3% до 14%, натомість при неефективному лікуванні залишається на початковому рівні [408]. Встановлено, що сироватка крові хворих на гострий пієлонефрит, яка містить антитіла проти ниркової тканини, має цитотоксичні властивості. Іншими проявами автоімунного процесу є гальмування міграції макрофагів на нирковий антиген та поява поліморфноядерних лейкоцитів, які викликають антитілонезалежний лізис ниркових клітин. Однак низка інших фактів заперечує наявність автоімунного компонента при пієлонефриті: відсутність циркулюючих протиниркових антитіл, підвищеної бласттрансформаційної активності лімфоцитів на нирковий антиген, можливість односторонньої локалізації пієлонефритичного процесу в клініці та експерименті. Існує думка про вторинність автоімунних реакцій при пієлонефриті [186].

Отже, розвиток імунної відповіді на інфект має як позитивні, так і негативні наслідки. Синтез протимікробних антитіл зазвичай сприяє знешкодженню мікроорганізмів. Недостатність антигенрозрізняючих клітин може бути причиною розвитку перехресних реакцій. Проте нерідко, за умов недостатності Т-супресорів, пієлонефрит супроводжується посиленням антитілогенезом без адекватної захисної імунної реакції, а антитіла чинять пошкоджуючу дію на ниркову тканину ("неадекватна імунна відповідь").

В цьому ж 1989 р. своє узагальнення імунологічних аспектів пієлонефриту представили Люлько А.В и др. [408]. Автори дотримувалися концепції 4 імунологічних систем, які забезпечують захист організму від збудників інфекційних хвороб: гуморальної специфічної (антитіла); гуморальної неспецифічної (система комплемента); клітинної специфічної (Т-лімфоцити) і клітинної неспецифічної (моно- і гранулоцити), при цьому доповнюючи одна другу. Приведено дані про зниження при гострому пієлонефриті титрів протимікробних антитіл, лізоциму, β -лізину, фагоцитарної активності лейкоцитів, вмісту в сироватці IgG M,G,A, в сечі - sIgA, який протидіє фіксації мікроорганізмів на слизових оболонках сечовивідних шляхів. Відзначається, що протимікробні антитіла, скеровані проти інфекційних агентів, водночас несприятливо впливають і на ниркову тканину, що зумовлено як подібністю антигенних властивостей деяких мікроорганізмів і тканини нирок, а отже - перехресними імунними реакціями, так і акумуляцією у вогнищі запалення нейтрофілів, спричиненою факторами хемотаксису, які утворюються при реакції антиген-антитіло, з наступним вивільненням із нейтрофілів біоактивних факторів, здатних викликати гістологічні зміни в клітинах нирок, а отже - їх антигенність. Протиниркові автоантитіла, з одного боку, зв'язують і знешкоджують у вогнищі запалення змінені тканинні структури, підвищують хемотаксис лейкоцитів в напрямку утворення тканинних імунних комплексів, а з другого - спричиняють в процесі автолізу

імунних тканинних комплексів активізацію і вихід із лейкоцитів лізосомальних і протеолітичних ферментів, які підтримують в інтерстиції запалення, сприяють розвитку проліферативних процесів і інтерстиційного фіброзу.

У хворих на хронічний пієлонефрит фагоцитарна активність лейкоцитів в активній фазі була виявлена підвищеною і зберігалася високою при переході процесу в латентну стадію. Показники клітинного імунітету в першому випадку були знижені, в другому - нормальні. Рівень IgA і IgM в обох випадках підвищений, натомість IgG - знижений, причому ці показники корелювали з рівнем γ -глобулінів [239,240]. За іншими даними, при гострому обструктивному пієлонефриті функціональна активність Т-лімфоцитів знижена, а вміст їх зберігається в межах норми. При первинному хронічному пієлонефриті спостерігається різке зниження як вмісту, так і функціональної активності Т-лімфоцитів в поєднанні із збільшенням кількості В-лімфоцитів. При обидвох формах захворювання констатовано підвищений рівень Ig G [408].

Маковецкая Г.А. и Жесткова В.В. [329], узагальнивши дані літератури, дійшли висновку, що у всіх дітей, хворих на хронічний пієлонефрит, мають місце ознаки вторинного імунodefіциту, який призводить до обтяження захворювання, тривалої персистенції мікроорганізмів в нирках, інфікування слабопатогенними авто- і екзобактеріями, котрі викликають в'ялий запальний процес. При цьому, судячи із діаграми, у більшій частини хворих констатовано клітинний імунodefіцит, у решти приблизно однаково часто мають місце недостатність фагоцитозу і комбіновані зміни; зовсім рідко зустрічається селективний дефіцит IgA. В структурі інфекційного синдрому як прояву імунodefіциту переважає хронічний тонзиліт (більше половини випадків), далі майже однаково часто зустрічаються часті ГВРЗ та лімфоаденопатія, і зовсім рідко - рецидивуючі бронхіти.

Борисов И.А. [78] вказує, що від особливостей конкретної неспецифічної і імунної відповіді організму залежить формування характеру запалення при пієлонефриті. Мається на увазі продукція макрофагально-моноцитарними клітинами ІЛ-1, який формує гострофазну відповідь; вивільнення фагоцитами лізосомальних ферментів і супероксид-аніона, які чинять пошкоджуючу дію на ниркову тканину, передовсім на найскладніші структурно і функціонально клітини ниркових каналців; вироблення секреторних сечових антитіл класів IgA і IgG, які блокують бактерійну адгезію; синтез Igg і специфічних сироваткових антитіл проти О- і К-антигенів бактерій; сенсibilізація лімфоцитів до бактерійних антигенів з посиленням проліферативної відповіді на них.

Наслідком перелічених відповідей організму і є стереотипна гострофазна реакція та морфологічна картина запалення з нейтрофільною та лімфогістіоцитарною інфільтрацією. Відзначаючи відомі факти про різке пригнічення реактивності Т-клітин селезінки тварин з експериментальним пієлонефритом, зниження вмісту в крові Т-лімфоцитів і їх проліферативної відповіді на ФГА як в гострій, так і в хронічній стадії захворювання у людей, зниження у них фагоцитарної активності лейкоцитів і бактерицидної активності сироватки, Борисов И.А. [78] все ж вагається зробити висновок про первинний чи вторинний характер ослаблення різних ланок антиінфекційного захисту. Позаяк ця публікація має найвищий ранг [378], слід вважати цю невизначеність офіційною точкою зору.

Отже, головні патогенні чинники чорнобильської катастрофи - малі дози іонізуючої радіації і хронічний психо-емоційний стрес - несприятливо впливають як на імунну систему, яка протидіє активізації коменсальних мікроорганізмів - потенційних збудників пієлонефриту, так і безпосередньо на нирку. Таким чином, у ліквідаторів аварії на ЧАЕС наявні фактори ризику обтяження уролітіазу пієлонефритом. В якості робочої гіпотези можна припустити, що при досягненні критичної межі імунodefіциту спочатку у враженій уролітіазом нирці виникає латентний запальний процес, який при поглибленні імунodefіциту маніфестує у активний, натомість відновлення імунного статусу, як спонтанне, так і під впливом імунотропних засобів, сприяє досягненню ремісії. Одним із методів корекції імунного статусу, а отже - профілактики і метафілактики пієлонефриту на тлі уролітіазу може бути нормалізація механізмів адаптації, яка визначає загальну резистентність організму.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Під нашим спостереженням знаходились два контингенти хворих. Основний з них склали 180 ліквідаторів аварії на ЧАЕС 1986-1987 р.р. віком 30-50 років, цілеспрямовано відібраних серед тих, котрі прибули на курорт Трускавець для лікування від урологічних захворювань. За даними документів, сумарна ефективна доза опромінення складала від 10 до 25 сГр, що є найбільш характерною для даного контингенту [27,61,343,344].

Критерієм відбору 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. В розробку включені лише ті хворі, у котрих конкременти діаметром до 6 мм локалізувалися в чашечках або мисках, суттєво не порушуючи пасажу сечі, що підтверджувалося відсутністю змін розмірів чашечко-мискової системи після введення фуросеміду [278].

З метою кількісної оцінки (квантифікації) клінічних проявів захворювань була використана шкала Harrington E.C. [265], за якою відсутність ознаки оцінюється в 0 балів, дуже слабка вираженість – 0,1; слабка вираженість – 0,285; середня – 0,5; більше середньої, але не сильна – 0,715; сильна вираженість – 0,9 і дуже сильна вираженість ознаки – 1 балом. Такий статистичний підхід, очевидно, значно інформативніший і коректніший від традиційного, за яким вираженість ознаки оцінюється “шкільними” балами, не кажучи вже за клінічну оцінку в формі частоти симптомів.

Згідно з концепцією школи Ромоданова А.П. [411], 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. Пересічний індекс енцефалопатії за шкалою Harrington E.C. (індекс Н) склав 0,315. Це узгоджується із порівняно низькою сумарною ефективною дозою опромінення обстеженого контингенту (10-25 сГр).

Больовий синдром, який включав болі в поперековій і епігастральній ділянках, як спонтанну, так і при пальпації, виявлено у 98,3% ліквідаторів, проте у переважній більшості (54,0%) він був виражений дуже слабо, ще у 30,0% - слабо, натомість середня і більша від середньої вираженість відзначена лише у 6,6% і 7,6% обстежених відповідно. Пересічний індекс больового синдрому складає 0,228.

Дизуричні прояви констатовано у 95,7% хворих, в тому числі дуже слабо виражені – у 41,3%, слабо виражені – у 45,9%, середньо виражені – у 8,6%, що дало середню величину дизуричного індексу 0,215.

Диспепсичний синдром (нудота, блювання, відрижка, печія, здуття) мав місце у 93,7% ліквідаторів, проте був дуже слабо виражений у 59,3% і слабо виражений – ще у 34,4%, так що величина пересічного індексу – лише 0,157.

Інші типові синдроми хронічної урологічної патології – анемічний і гіпертензивний – проаналізовані шляхом іншого статистичного підходу – гістограмного аналізу. Грунтуючись на положенні [328], що середніми вважаються показники в межах 93÷107% середньої величини здорових осіб (звужена норма), вищими від середніх – в межах 108-120%, нижчими від середніх – в межах 80-92% (діапазон 80÷120% середньої величини відповідає розширеній нормі), ми побудували гістограми показників еритроциту і артеріального тиску.

Вміст еритроцитів в межах звуженої норми ($4,23 \div 4,87$ Т/л) виявлено лише у 5,8% ліквідаторів, натомість у переважній їх більшості (79,7%) він констатований нижчим від середнього, складаючи $3,64 \div 4,22$ Т/л. Разом з тим, знижені показники мали місце лише у 14,5% хворих.

Середній рівень гемоглобіну ($138 \div 158$ г/л) виявлено у 13,0% осіб, нижчий від середнього ($118 \div 137$ г/л) – у 78,3%, знижений – у 8,7% хворих. Величина гематокриту в межах звуженої норми ($40,8 \div 47,0\%$) констатована у 40,9% обстежених, у 24,2% вона знайдена вищою від середньої ($47,1 \div 52,7\%$), а ще у 24,2 – підвищеною, натомість нижчою від середньої ($35,1 \div 40,7\%$) і зниженою – лише у 9,1% і 1,5% відповідно. Середній об'єм еритроцита в межах звуженої норми ($79 \div 91$ мкм³) не виявлено в жодному випадку, у верхній зоні норми ($92 \div 102$ мкм³) – лише у 4,5% ліквідаторів, натомість у 95,5% обстежених він констатований збільшеним (макроцитоз), в тому числі у 31,8% - понад 130 мкм³ (мегалцитоз). Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті виявилася зниженою (<27,2%) у 50% осіб, ще у 45,5% - в нижній зоні норми ($27,2 \div 31,5\%$), і лише у 4,5% - цілком нормальною. Відповідно середній вміст в еритроциті гемоглобіну в середній зоні норми ($26,5 \div 30,5$ пг) виявлений лише у 2,9% ліквідаторів, тоді як у її верхній зоні ($30,6 \div 34,2$ пг) – у 92,8%, а ще у 4,3% хворих він констатований підвищеним. Ще один показник еритроциту – вміст ретикулоцитів – у переважній більшості ліквідаторів (69,1%) виявлений зниженим (<0,55%), ще у 16,2% - нижчим від середнього ($0,55 \div 0,64\%$).

Отже, для обстеженого контингенту ліквідаторів характерна схильність до гіперхромної макроцитарної гіпорегенераторної анемії. Вона не може вважатися одним із проявів ниркової патології, позаяк добре відомо [409], що анемія, яка виявляється у половини хворих на хронічний пієлонефрит без порушення функції нирок, має нормохромний характер і супроводжується ретикулоцитозом. Більше підстав є для гіпотези про зв'язок виявлених змін еритроциту із порушенням однієї із функцій нейтрофілів – синтезу і секреції білка, який зв'язує

вітамін В₁₂ [68].

З огляду на зумовленість артеріального тиску віком виявляти гіпертензію слід після обчислення належних величин за формулами [123]:

$$АТс = 109 + 0,4 \cdot Вік$$

$$АТд = 67 + 0,3 \cdot Вік$$

Величини АТс, що перевищують належні більше, ніж на 20%, виявлені лише у 11,1% ліквідаторів. Аналогічна частість констатована і для АТд. В межах 108÷120% належного АТс констатовано у 13,3%, АТд – у 22,2% ліквідаторів. Отже, частість гіпертензії серед них нижча, ніж спостережувана різними авторами [огляд: 409] серед звичайних хворих на односторонній хронічний пієлонефрит (41,5%; 29,3%; 28,6%). Більше того, в межах 80-92% належного АТс виявлено у 26,7%, АТд – у 13,3%, а знижені показники – відповідно у 2,2% і 11,1%. Звідси можна припустити, що амбівалентні відхилення артеріального тиску є проявом не пієлонефриту, а енцефалопатії.

Другий контингент (контрольний відносно першого), сформований із 86 мужчин, був ідентичним до основного за віковим складом і нозологічною структурою, за винятком непідлеглості хворих впливу чинників аварії на ЧАЕС.

Для отримання референтних показників обстежили 20 здорових мужчин аналогічного віку, жителів Трускавця.

2.2. Методи досліджень

Верифікація основного діагнозу проведена на основі даних ультрасонографії.

При цьому дотримувались наступних ультрасонографічних критеріїв пієлонефриту [403]. По-перше, зменшення розмірів нирки і її об'єму, нерівність контура при хронічному запаленні та протилежні зміни - при наявності гострого процесу. По-друге, стоншення паренхіми нирки, як вогнищеве, так і тотальне - при хронічному, натомість потовщення її - при гострому пієлонефриті. По-третє, підвищення ехогенності паренхіми за рахунок склерозу та її неоднорідності, і навпаки, зниження ехогенності за рахунок набряку і гіперемії - відповідно при хронічному та гострому процесі. По-четверте, розширення або деформація чашечко-мискової системи в цілому (калікопієлоектазія) чи розширення окремих чашечок (калікоектазія), ущільнення і неоднорідність стінок, нечіткість диференціювання синуса від паренхіми. Калікопієлоектазія притаманна як хронічному, так і гострому пієлонефриту. З метою підвищення її інформативності запропоновано обчислювати ряд індексів співвідношення площі синуса та всієї нирки, об'єму паренхіми і синуса, товщини паренхіми і чашечкових структур. При хронічному пієлонефриті зміни індексів зумовлені втратою паренхіми в поєднанні із ретенцією сечі у чашечко-мисковій системі, тоді як при гострому - збільшенням товщини і об'єму паренхіми. Фібросклеротичні процеси в паренхімі, звуження, облітерація просвіту судин викликають редукцію кровоплину в нирці, що проявляється, за даними доплерографії, у підвищенні систолічної і зниженні діастолічної швидкості кровоплину, збільшенні резистивного і пульсативного індексів.

Автори відзначають, що наявності характерної ультрасонографічної картини достатньо для постановки діагнозу хронічного пієлонефриту, проте в якості головного методу і критерію діагностики гострого пієлонефриту ультразвукового дослідження недостатньо.

Крюков Н.Н. і Дорман Е.С. [279] показали, що інформативність відносного об'єму ниркового синуса (V_c/V) вища за такі абсолютних об'ємів нирки (V) та її синуса (V_c), позаяк вони в значній мірі визначаються ростом і масою тіла пацієнта. За даними авторів, у хворих віком 40-60 років із хронічним пієлонефритом об'єм враженої нирки (V) зменшений пересічно на 13%, натомість об'єм синуса (V_c) - збільшений на 12%, так що індекс V_c/V перевищував середньонормальний на 41%. В той же час об'єм миски (V_l) знаходився в межах норми. Паренхіматозно-мисковий індекс (відношення товщини паренхіми і миски) складав в середньому 65% від нормального, натомість медулярно-паренхіматозний індекс перевищував нормальний на 18%, а нирково-паренхіматозний - на 19%.

З метою виявлення фази супутнього пієлонефриту визначали ступінь бактерієурії (методом дворазового секторного посіву [430]), лейкоцитурії, еритроцитурії та протеїнурії (проби Нечипоренка та Каковського-Аддіса) [378,408,428], а також ультрасонографічні критерії [279,403].

Взявши до уваги кількісно-якісну характеристику лейкоцитурії в тесті Нечипоренка як виражену при вмісті лейкоцитів понад 60 тис./мл, помірну – в межах 20-60 тис./мл, незначну – в межах 4-20 тис./мл [431] при загальноприйнятій нормі до 2 тис./мл, і використавши шкалу Harrington Е.С. [685], ми розробили власну шкалу лейкоцитурії: 0,715 бала – понад $60 \cdot 10^6$ /л; 0,5 бала – $(20-60) \cdot 10^6$ /л; 0,285 бала – $(4-20) \cdot 10^6$ /л; 0,1 бала – $(2-4) \cdot 10^6$ /л; 0 балів – менше, ніж $2 \cdot 10^6$ /л. Еритроцитурія, за аналогією, квантифікується наступним чином: менша, ніж 10^6 /л – 0 балів; в межах $(1-2) \cdot 10^6$ /л – 0,1 бала; $(2,1-10) \cdot 10^6$ /л – 0,285 бала; $(10,1-30) \cdot 10^6$ /л – 0,5 бала; понад $30 \cdot 10^6$ /л – 0,715 бала. Для побудови шкали бактерієурії ми скористалися градацією Мельмана Н.Я. [353]: істинна – при виявленні понад 10^5 КУО/мл: критична – в межах $2 \cdot 10^4$ - 10^5 КУО/мл, низька – до $2 \cdot 10^4$ КУО/мл. В нашій інтерпретації бактерієурія понад 10^9 КУО/л квантифікується на 0,9 бала, в межах $(0,3-1,0) \cdot 10^9$ КУО/л – на 0,715 балів, погранична (10^8 /л) - на 0,5 балів, на $0,285$ бала – $(0,2-0,5) \cdot 10^8$ /л, на 0,1 бала – $(0,01-0,1) \cdot 10^8$ /л, на 0 балів – менше, ніж $0,01 \cdot 10^8$ /л.

Про стан основних функцій нирок судили за даними радіоізотопної ренографії (здійснюваної за допомогою апарату “УРІ-1” з використанням гіппурану – ^{131}J) і проби Реберга –Тарєєва. Останню ставили в умовах як водного навантаження, так і денного та нічного діурезу. При аналізі радіоізотопної ренограми визначали, згідно

з рекомендаціями [118,217], її головні параметри: I сегмент (васкулярний, VS), II (секреторний, SS), III (екскреторний, ES), час максимального накопичення гіппурану – ^{131}J в нирці (T max) і час напіввиведення ізотопу ($T_{1/2\text{max}}$) окремо із враженої та контрлатеральної нирки. Окрім того, обчислювали ряд параметрів: індекс Вінтера (IW), час напівочищення крові від ізотопу ($T_{1/2\text{Cl}}$), індекс секреторної активності ($\text{ISA} = \text{SS}/\text{VS} \cdot 100$), швидкість секреції ($\text{RS} = \text{ISA}/\text{Tmax}$) і швидкість екскреції: $\text{RE} = \text{ISA}/(\text{T}_{1/2\text{max}} - \text{Tmax})$. Принагідно розраховували величину ефективного ниркового кровоплину (ERBF).

Імунний статус оцінювали за тестами I і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1988), користуючись уніфікованими методиками [66,113,215,226, 259,260,294,296,387,388,400,404,454,506,535,537,577,629-632].

Визначали наступні параметри Т-клітинної ланки: відносний та абсолютний вміст в крові популяції лімфоцитів, що спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-РҮК) за Jondal et al., їх високоактивної субпопуляції (за тестом "активного" розеткоутворення за Nekman-Fudenberg) - Еа-РҮК, а також теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляцій (за тестом чутливості розеткоутворення до теофіліну за Limatibul et al.), для функціональної оцінки ставили реакцію бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) за Самойлової Н.А. Паралельно визначали вміст клітин з фенотипами CD3, CD4, CD8 методом непрямой імунофлюоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл (МкАТ) фірми ІКХ "Сорбент" (Московська обл.). В-клітинну ланку імунітету характеризували наступними параметрами: відносний та абсолютний вміст популяції лімфоцитів, що утворюють розетки в присутності комплемента (ЕАС-РҮК) за Bianco, CD19-клітин, сироваткова концентрація імуноглобулінів G, A, M (метод радіальної імунодифузії за Mancini et al.) і циркуляційних імунних комплексів (ЦІК) (метод преципітації з поліетиленгліколем за Digeon et al.). Природні кіллери ідентифікували шляхом непрямой імунофлюоресцентної реакції з моноклональними антитілами до поверхневих антигенів CD16 з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом. Природну кіллерну активність (ПКА) оцінювали в тесті лізису еритроцитів курки (ЕК) з додаванням до середовища інкубації 10% ембріональної телячої сироватки, антигенозалежну клітинну цитотоксичність (АЗКЦ) - в тесті лізису тих же клітин-мішеней з додаванням гіперімунної до ЕК сироватки кролика, як це описано Гордиенко С.М. [140]. Співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней та час інкубації в обидвох випадках складали 10:1 і 4 год.

Про стан фагоцитарної ланки імунітету та неспецифічного захисту судили за наступними параметрами: активністю лізоциму сироватки, оцінюваною в тесті бактеріолізу Micr. lysodeiticus (нефелометричний метод в модифікації Шубика В.М. и Левина М.Я. [632]), і комплемента, оцінюваною за 50%-ним гемолізом [400], вмістом фібронектину, нейтрофілів з експресованими поверхневими рецепторами до Fc IgG і C3b (за реакцією розеткоутворення із зимозаном, навантаженням відповідно анти-Fc-антитілами і комплементом), фагоцитарним індексом, мікробним числом, індексами кіллінгу та бактеріцидності, активністю мієлопероксидази, спонтанним і активованим зимозаном НСТ-тестом, лізосомально-катіонним тестом, фагоцитарною і мікробною ємністю стосовно Staph. aureus, окремо для мікрофагів (нейтрофілів) та макрофагів (моноцитів).

З огляду на тісний взаємозв'язок імуногенезу і гемостазу, останній теж став об'єктом дослідження. Дотримуючись існуючих рекомендацій [62,81,151] і виходячи із наявних можливостей, в нашому дослідженні стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінено за вмістом в крові тромбоцитів, їх адгезивністю, швидкістю агрегації. I фазу коагуляційного гемостазу (тромбропластиноутворення) оцінено за активованим каоліном часом рекальцифікації плазми (КЧРП), II фазу (тромбіноутворення) - за протромбіновим індексом, III фазу (фібриноутворення) - за вмістом в плазмі фібриногена А та фібриногена Б - розчинних комплексів фібрин-мономера з фібриногеном А (β -нафтоловий тест). IV фазу (посткоагуляційну) - за вмістом розчинних комплексів фібрин-мономера з продуктами розщеплення фібриногену/фібрину плазміном і фібрином (етаноловий тест). Про активність антикоагулянтної системи судили за загальною фібринолітичною активністю та толерантністю плазми до гепарину (ТПГ). Останній, як відомо, є кофактором антитромбіну III, проте гальмує не лише перехід фібриногену у фібрин, а й протромбіну у тромбін.

З огляду на рівноправну з тромбоцитами участь еритроцитів у коагуляції і фібринолізі та наявність кореляційних зв'язків з параметрами гемостазу величини гематокриту останній був теж включений в систему тестів в якості допоміжного показника.

Ще одними непрямыми маркерами гемостазу ми вважаємо вміст α_1 - і α_2 -глобулінів, позаяк біля 2/3 маси першої фракції складає α_1 -інгібітор протеїназ, а біля 1/3 маси другої фракції - α_2 -макроглобулін. Обидві антипротеїнази, як і антитромбін III, пригнічують активність як тромбіна, так і плазміна, тому виступають у двох іпостасях - як антикоагулянти і як інгібітори фібринолізу.

На долю антитромбіна III і його кофактора гепарину припадає 75-90% фізіологічної антикоагулянтної активності, а решта 10-25% - на α_2 -макроглобулін. Антитромбін контролює також активність факторів протромбінового комплексу (II, VII, IX, X) і факторів контактної фази (XIa, XIa), тобто не лише інактивує тромбін, але і припиняє його утворення із протромбіна. До первинних антикоагулянтів відносяться, окрім згаданого α_1 -інгібітора протеїназ (колишній α_1 -антитрипсин, інактивує фактори IIa і XIa), також антитромбопластини, інгібітор комплемента (C1-інактиватор), специфічний інгібітор фактора XIa, антикефалін.

В процесі зсідання, фібринолізу та інших видів обмеженого протеолізу утворюються вторинні природні антикоагулянти. До них належать: фібрин (антитромбін I), продукт розщеплення протромбіна тромбіном (антитромбін IX), відпрацьовані продукти активації факторів VII або X (антитромбопластини), антифактори Ха, XIIa, фібринопептиди - продукти протеолізу фібриногена тромбіном (антифактори IIa), ПДФ (антитромбін VI) -

продукти деградації (розщеплення) фібриногена-фібрину плазміном (порушують полімеризацію фібрин-мономерів, блокують фібриноген, фактор XIa, IIa, фібриноліз і агрегацію тромбоцитів).

Процес зсідання крові завжди супроводжується фібринолізмом. Головним ферментом фібринолізу є плазмін, окрім останнього, в ньому беруть участь різні кінрази, активатор плазміногену, фактор XII, протеази панкреатичного генезу. Різновидом активатора плазміногену є урокіназа, як ниркова, так і екстрааренальна, секретована клітинами підшлункової залози, селезінки, тимуса тощо. В формених елементах крові виявлено фактори зсідання, але там же містяться активатор плазміногену та його проактиватор. Під впливом плазміну фібрин розщеплюється на фрагменти, так звані "продукти деградації фібрину", які володіють антикоагулянтними властивостями. Плазмін розщеплює також компоненти комплексу C1, C3 і C4.

Головним швидкодіючим інгібітором плазміну є α_2 -антиплазмін. Фібрин, зв'язаний з останнім, досить стійкий до дії фібринолітичних агентів. Відносно повільним, але емнісним (10%) інгібітором плазміну є α_2 -макроглобулін, який відвертає фібриноліз. На долю α_1 -антитрипсина припадає 90% антиплазмінової активності. До інгібіторів фібринолізу належить також α_1 -хімотрипсин, C1-інактиватор, антитромбін III, інтер- α -антитрипсин, інгібітор фактора XIIa тощо, які відіграють суттєву роль за умов патології [81,151].

Виходячи із викладеного, з метою додаткової характеристики гемостазу визначали вміст в сироватці крові альбумінів та глобулінів, їх фракцій (розділених шляхом електрофорезу на плівці із ацетату целюлози і пофарбованих бромфеноловим синім).

Про ліпідний обмін судили за вмістом холестерину (прямий метод за реакцією Златкіса-Зака) і розподілом його в складі пре- β - і β -ліпопротеїдів () та α -ліпопротеїдів (ензиматичний метод Hiller G. після преципітації пре- β - і β -ліпопротеїдів з допомогою декстрансульфату/ Mg^{2+}). Стан ліпопероксидації оцінено за вмістом в сироватці її продуктів - дієнових кон'югатів (спектрофотометрія гептанової фази екстракту ліпідів) і малонового діальдегіду (тест з тіобарбітуровою кислотою) - та активністю ферментів антиоксидантного захисту - каталази сироватки (за швидкістю розкладання перекису водню) та супероксиддисмутази еритроцитів (за ступенем гальмування відновлення нітросинього тетразолію в присутності N-метилфеназону метасульфата і НАДН).

Окрім того, визначали ряд традиційних маркерів реактивності та інтоксикації: С-реактивний білок, сіалові кислоти, тимолова проба, ШОЕ, молекули середньої маси (МСМ), сечовина, сечова кислота та креатинін. Для оцінки вуглеводного обміну визначали вміст глюкози натще та в умовах орального глюкозотолерантного тесту.

Користувалися аналізаторами "Pointe - 180" ("Scientific", USA) та "Reflotron" ("Boehringer Mannheim", BRD) та уніфікованими методиками [48-50,241,242,295,401,511,579,620].

Стан пристосувально-захисних механізмів оцінювали за загальною адаптаційною реакцією (метод Гаркави Л.Х. и др. [132-134]), екскрецією з сечею 17-ОКС і 17-КС (за кольоровими реакціями з фенілгідразиним та метадінітробензолом [48],) вмістом в плазмі тироксину, трийодтироніну, ТТГ (імуноферментний метод).

Цифровий матеріал піддано варіаційному, кореляційному і регресивному аналізу на комп'ютері за програмами Costat і Excell.

2.3. Методи лікування

Згідно з існуючими рекомендаціями, показаними для бальнеотерапії на курорті Трускавець є хронічний неспецифічний первинний та вторинний пієлонефрит, цистит, простатит в стадії клініко-лабораторної ремісії із задовільною функцією нирок і сечовивідних шляхів, стан після оперативного втручання через 1-1,5 місяця, хронічний пієлонефрит, цистит у хворих з аномаліями розвитку нирок і сечовивідних шляхів із задовільною уродинамікою. Спеціальними протипоказами є ниркова недостатність (креатинін понад 0,22 мМ/л), гіпертензія (АТ понад 180/110 ммHg), ретинопатія, нефротичний синдром з вираженою гіпопротеїнемією, макрогематурія, анемія, інсипідарний синдром, супутній цукровий діабет з вираженою мікроангіопатією, гідронефроз, міхуревосечоводний рефлюкс, значні порушення уродинаміки, наявність кораловидних каменів [29,533]. Отже, обстежений контингент ліквідаторів відповідає профілю курорту.

Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець включає: щоденне пиття біоактивної води Нафтуся (12-13 мл/кг за добу, 18-20°C, тричі на день, за 1 год до їжі, або ж цю добову дозу у 6 прийомів, за 1 год до і через 1 год після їжі); мінеральні купелі (концентрація Cl-SO₄-Na-Mg солі 20-30 г/л, t° - 36-37° C, тривалість 8-10 хв) через день, 8 процедур; аплікації озокериту на поперекову ділянку чи у вигляді "трусів" (45°C, експозиція 30 хв, через день, 8-10 процедур); дієта №5, ЛФК (РР - II-III) [533].

РОЗДІЛ 3

СЕЧОВИЙ СИНДРОМ І СТАН ГОЛОВНИХ ФУНКЦІЙ НИРОК У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

Із обстеженого контингенту ліквідаторів ретроспективно було сформовано 4 групи порівняння: хворі на асептичний уролітіаз, хворі на калькульозний пієлонефрит в фазах ремісії, латентного і активного процесу. В основу групування покладено наявність та вираженість сечового синдрому та ультрасонографічних нозологічних критеріїв.

3.1. Сечовий синдром

У 43% осіб наявність конкремента поєднувалася з відсутністю деформації чашечко-мискової системи, відхилення за межі норми відносного об'єму ниркового синуса (15-18%), абсолютного об'єму миски ($1-2,5 \text{ см}^3$), паренхіматозно-мискового (1,9-2,1), медулло-паренхіматозного (37-43%) і ниркового паренхіматозного (0,31-0,33) індексів. Лейкоцитурія знаходилась в межах $(0,25-1,75) \cdot 10^6/\text{л}$, тобто клінічна вираженість її оцінюється в 0 балів. Дуже слабо виражена (0,1 бала) еритроцитурія виявлена у 43,3% ліквідаторів даної групи, ще у 6,7% - слабо виражена (0,285 бала), натомість у половини вона оцінена в 0 балів, так що середньогруповий індекс Н еритроцитурії склав лише $0,062 \pm 0,014$ бала. У 60% обстежених дворазовий посів сечі не виявив бактерій, у 33,3% вираженість колибацилярної бактерійурії оцінена як дуже слабка, вона складала $(0,046 \pm 0,015) \cdot 10^8 \text{ КУО/л}$, і лише у 6,7% - як слабка $(0,5 \cdot 10^8 \text{ КУО/л})$, так що середньогруповий індекс Н бактерійурії склав лише $0,052 \pm 0,014$ бала. Результати обстеження дали підстави діагностувати односторонній асептичний уролітіаз (нефролітіаз).

У 14% хворих нирка, вражена уролітіазом, проявляла схильність до зменшення свого об'єму з реципрокною тенденцією до збільшення об'єму синуса, в результаті чого відносний об'єм останнього виявився збільшеним до 18-20%, тобто 109-121% середньої норми; нирковий паренхіматозний індекс враженої нирки складав 0,35-0,37 (109-116% середньої норми), медулло-паренхіматозний: 44-47% (110-118% середньої норми), при цьому перелічені параметри контрлатеральної нирки не виходили за межі норми. Вражені нирки характеризувалися нечіткістю меж між паренхімою і синусом, нерівномірністю стоншення паренхіми, нашаруванням і стовщенням структури стінки миски, неоднорідністю ехогенності різних ділянок паренхіми, нерівністю контурів внаслідок рубців - висліду рецидивуючого запального процесу в тубуло-інтерстиційній зоні і гіпертрофії сусідніх ділянок паренхіми, яка розвинулася паралельно із склерозуванням. УЗ-картина підтверджується наявністю в анамнезі впродовж останніх 4-9 років 2-5 епізодів гострого запалення. У 80% хворих лейкоцитурія знаходилась в межах норми $(0,25-1,75) \cdot 10^6/\text{л}$, і лише у 20% - в межах $(2,125-2,26) \cdot 10^6/\text{л}$, так що середньогрупова вираженість її оцінена як дуже слабка і склала лише $0,020 \pm 0,013$ бала. Еритроцитурія у 60% знаходилась в межах норми, у 40% була виражена дуже слабо, пересічний індекс Н склав $0,040 \pm 0,016$ бала. Вираженість стафілококової бактерійурії у 30% оцінена як дуже слабка $(0,055-0,100) \cdot 10^8 \text{ КУО/л}$, у 70% - як слабка $[(0,3-0,75) \cdot 10^8 \text{ КУО/л}]$, пересічно - у $0,230 \pm 0,028$ бала, тобто не досягає критичного рівня (0,5 бала). На основі викладеного поставлено діагноз: односторонній калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії.

У 29% ліквідаторів вперше було діагностовано односторонній латентний калькульозний пієлонефрит. Підставами для цього стали дані анамнезу (відсутність гострого пієлонефриту) і ультрасонографії: збільшення відносного об'єму синуса на 11-23%, ниркового паренхіматозного індексу на 11-18%, медулло-паренхіматозного - на 12-20% в поєднанні із зменшенням паренхіматозно-мискового індексу на 29-40% на фоні помірно вираженої деформації чашечко-мискової системи враженої нирки. Сечовий синдром в даній групі виявився вираженішим, ніж у попередніх. Зокрема, вираженість лейкоцитурії склала пересічно $0,202 \pm 0,021$ бала, в тому числі у 45% вона оцінена як дуже слабка $[(3,28 \pm 0,21) \cdot 10^6/\text{л}]$, а у 55% - як слабка $[(5,11 \pm 0,35) \cdot 10^6/\text{л}]$. Індекс Н еритроцитурії склав $0,137 \pm 0,017$ бала. Істинна колибацилярно-стафілококова бактерійурія $[(7,5 \pm 1,4) \cdot 10^8 \text{ КУО/л}]$ констатована у 20% хворих, погранична (10^8 КУО/л) - у 60%, а ще у 20% бактерійурія оцінена як слабо виражена, склавши $(0,35 \pm 0,09) \cdot 10^8 \text{ КУО/л}$.

Нарешті, у 14% хворих констатована активна фаза калькульозного пієлонефриту. Підставою стала наявність чітко вираженого сечового синдрому. Так, у 4 осіб виявлена слабо виражена лейкоцитурія $[(13,4 \pm 2,1) \cdot 10^6/\text{л}]$, ще у 4 - середня $[(32,0 \pm 5,5) \cdot 10^6/\text{л}]$, а у 2 - більша від середньої $[(73,1 \pm 10,6) \cdot 10^6/\text{л}]$. Пересічний індекс Н лейкоцитурії склав $0,457 \pm 0,054$ бала. Істинна стафілококова бактерійурія $[(14,8 \pm 6,9) \cdot 10^8 \text{ КУО/л}]$ мала місце у 7 хворих, а у решти 3 - погранична, середньогруповий індекс Н бактерійурії склав $0,688 \pm 0,047$ бала. Разом з тим, вираженість еритроцитурії оцінена як дуже слабка ($0,124 \pm 0,045$ бала).

Детальніша кількісна характеристика сечового синдрому у різних груп ліквідаторів приведена у табл. 3.1. Видно, що пересічний рівень лейкоцитурії у разовій порції сечі у хворих на асептичний уролітіаз та КПН у фазі ремісії вірогідно не відрізняється від контрольного, у випадку латентного процесу він переважає контрольний у 4,3 рази і лейкоцитурія кваліфікується як незначна, натомість рецидив пієлонефриту супроводжується помірною лейкоцитурією, рівень якої перевищує контрольний у 32,8 рази. Добова лейкоцитурія вираженіша, ніж в тесті Нечипоренка, складаючи відповідно 137%, 193%, 644% і 4360% контрольного рівня, що зумовлено збільшенням добового діурезу. Еритроцитурія, хоч і має місце, проте кваліфікується як незначна. Те ж стосується і протеїнурії: при латентному процесі добове виділення білка з сечею не досягає межі патології (200 мг), а при рецидиві пієлонефриту протеїнурія не перевищує 1г/добу. Стосовно бактерійурії, у хворих із латентним КПН вона кваліфікується як критична, а в активній фазі КПН - як істинна.

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика проявів сечового синдрому у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

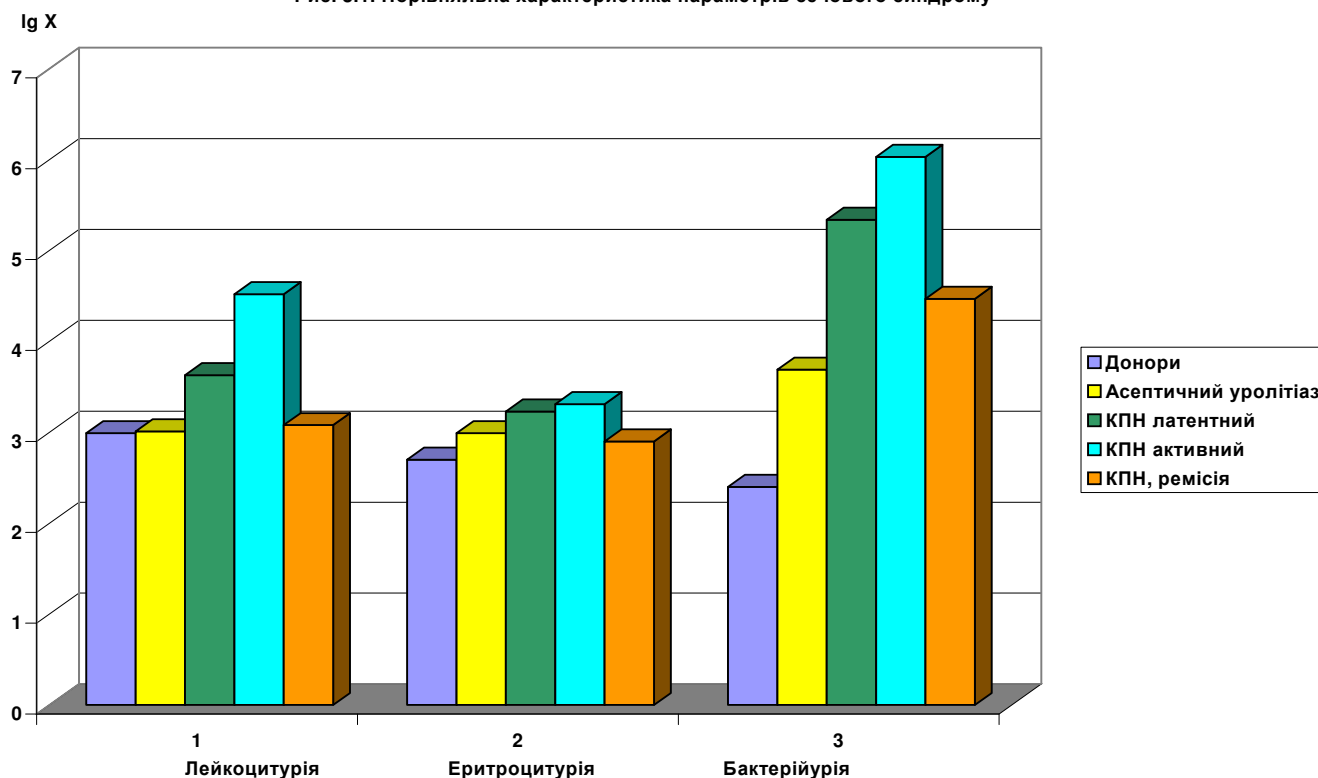
№	Параметр	n		Лейкоцитурія		Еритроцитурія		Протеїнурія		Бактерійурія
	Група			10 ⁶ /л	10 ⁶ /добу	10 ⁶ /л	10 ⁶ /добу	мг/л	мг/добу	10 ⁶ КУО/л
1	Донори (контроль)	20	X	0,99	1,25	0,51	0,75	10	13	0,25
			m	0,07	0,09	0,04	0,06	2	2	0,02
2	Уролітіаз асептичний	30	X	1,02	1,71	0,98	1,65	9	15	5
			m	0,09	0,15*	0,12*	0,20*	2	3	2*
3	Калькульозний єлонефрит латентний	20	X	4,26	8,05	1,69	3,19	98	185	217
			m	0,28*	0,53*	0,16*	0,30*	11*	21*	67*
4	Калькульозний єлонефрит, фаза ремісії	10	X	1,21	1,93	0,80	1,28	24	38	30
			m	0,16	0,26*	0,05*	0,08*	6*	10*	6*
5	Калькульозний єлонефрит, активна фаза	10	X	32,8	54,5	2,05	3,41	436	724	1065
			m	5,4*	8,9*	0,45*	0,75*	63*	105*	384*
			P ₂₋₃	c	c	b	c	c	c	c
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	a	a	c
			P ₂₋₅	c	c	a	a	c	c	c
			P ₃₋₄	c	c	c	c	c	c	c
			P ₃₋₅	c	c	ns	ns	c	c	c
			P ₄₋₅	c	c	a	ns	c	c	c

Примітки: 1. Параметри, вірогідно відмінні від контрольних, позначені *.

2. Буквами позначено вірогідність розбіжностей між груповими параметрами (ns – незначима; a - p<0,05; b - p<0,01; c - p<0,001).

Порівняльний аналіз вираженості симптомів сечового синдрому у різних груп ліквідаторів зручніше здійснити, оперуючи не абсолютними цифрами, а їх логарифмами (рис. 3.1). Чітко видно, що асептичний уролітіаз супроводжується мінімальними відхиленнями, останні наростають при виникненні на фоні уролітіазу латентного пієлонефриту, досягають максимуму при маніфестації запального процесу і редукуються при досягненні клініко-лабораторної ремісії.

Рис. 3.1. Порівняльна характеристика параметрів сечового синдрому



3.2. Функціональний стан нирок

Зміни морфології нирки та сечового осаду асоціюються із відповідними функціональними змінами (табл. 3.2). Так, якщо у ліквідаторів із асептичним уролітіазом ефективний нирковий кровоплин (ЕНКП) складає 78% контрольного рівня, то обтяження уролітіазу латентним піелонефритом супроводжується зниженням ЕНКП до 69%, а маніфестація запального процесу - до 65% середньої норми (СН), натомість досягнення ремісії асоціюється із тенденцією до відновлення ЕНКП (до 73,5% СН). Гломерулярна фільтрація, визначена за умов водного навантаження, у ліквідаторів із асептичним уролітіазом не відрізняється від СН, за наявності супутнього піелонефриту вона знижується до 65-76% СН, в найменшій мірі в фазі ремісії. Водний діурез при цьому зменшується ще в більшій мірі, ніж гломерулярна фільтрація внаслідок посилення каналцевої реабсорбції води.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика парціальних функцій нирок у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Параметр	n		ЕНКП, мл/хв	Гломерулярна фільтрація (GF), мл/хв			Канальцева реабсорбція води (CRW), %			Діурез (D), мл/хв		
					В	Д	Н	В	Д	Н	В	Д	Н
1	Донори (контроль)	20	X m	1175 11	130 3	120 3	102 2	97,4 0,07	98,95 0,10	99,3 0,08	3,38 0,08	1,25 0,06	0,71 0,03
2	Уролітіаз асептичний	30	X m	920 59*	127 6	113 9	109 8	98,1 0,27*	99,0 0,35	98,95 0,08	2,35 0,33*	1,15 0,09	1,14 0,10*
3	Калькульозний пієло-нефрит латентний	20	X m	813 45*	84 9*	98 15	83 11	97,7 0,30	98,3 0,25*	98,45 0,18*	1,85 0,23*	1,41 0,13	1,17 0,12*
4	Калькульозний пієло-нефрит, фаза ремісії	10	X m	864 38*	99 6*	93 9*	92 7	98,0 0,23*	98,5 0,15*	98,7 0,15	1,87 0,17*	1,12 0,09	1,07 0,09*
5	Калькульозний пієло-нефрит, активна фаза	10	X m	759 65*	88 7*	85 7*	84 6*	98,2 0,27*	98,7 0,13	98,8 0,17	1,47 0,16*	1,02 0,07*	0,98 0,11*
			P ₂₋₃	ns	c	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	ns
			P ₂₋₄	ns	b	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	ns	c	a	a	ns	ns	ns	a	ns	ns
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns
			P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Примітки: 1. ЕНКП (ERBF) – ефективний нирковий кровоплин;

2. В – тестування при водному навантаженні, Д – в умовах денного діурезу, Н – в умовах нічного діурезу;

3. Параметри перераховано на стандартну площу тіла (1,73 м²).

Тестування цих же парціальних функцій нирок за умов збору добової сечі дало змогу виявити ніктурію, яка свідчить про функціональну слабкість нирок при відсутності ниркової недостатності.

При цьому мінімальні відхилення констатовано у випадках асептичного уролітіазу, максимальні - активної фази КПН. В першій групі зниження гломерулярної фільтрації вдень до певної міри компенсується підвищенням її вночі. Така компенсаторна реакція має місце і у ліквідаторів із КПН в фазі ремісії. Натомість за наявності латентного чи активного запального процесу цей компенсаторний механізм не спрацьовує.

Якщо денний діурез вірогідно не відрізняється від контрольного, за винятком такого у хворих в активній фазі КПН, то нічний перевищує СН пересічно на 65-38%. При асептичному уролітіазі це досягається за рахунок збільшення гломерулярної фільтрації при відсутності змін каналцевої реабсорбції води, при КПН в фазі ремісії - за рахунок зниження реабсорбції при відсутності змін фільтрації, при латентному КПН - внаслідок зниження реабсорбції в більшій мірі, ніж фільтрації. Натомість при активному КПН цей механізм не спрацьовує.

Екскреторна функція нирок в цілому збережена. Про це свідчать нормальні величини вмісту в крові головних маркерів ендогенної інтоксикації - креатиніну (96-125% СН) і сечовини (94-137% СН) (табл. 3.3).

При цьому рівень уратів плазми знижений (54-96% СН), а молекул середньої маси (МСМ) - підвищений (в 2,3-2,6 рази). Добова екскреція з сечею креатиніну складає 86-94% СН, сечовини - 87-97% СН, уратів - 158-198% СН, МСМ - 330-384% СН, натомість амілази - лише 30-61% СН (табл. 3.4).

Це свідчить про збереження швидкості кліренсу сечовини в межах норми у всіх групах ліквідаторів, за винятком 4-ї, в якій він вірогідно знижений до 65% СН. Кліренс МСМ виявився зниженим до 60-69% СН, амілази - до 75-64% СН в 3 групах, та до 29% СН - в 4-й групі. Натомість кліренс уратів перевищував контрольний рівень в 1,7-3,1 раза (табл. 3.5).

Таблиця 3.3

Порівняльна характеристика показників ендогенної інтоксикації у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Урати, мкМ/л	Сечовина, мм/л	Креатинін, мкМ/л	МСМ, од.екс.
Група	(n)					
Донори (контроль)	20	X m	390 36	5,4 0,5	79 4	0,215 0,012
Уролітіаз асептичний	30	X m	264 19*	5,6 0,4	76 4	0,548 0,028*
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X m	243 22*	5,1 0,4	92 7	0,487 0,028*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X m	374 34	5,5 0,4	85 4	0,555 0,014*
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X m	212 25*	7,4 1,5	99 9*	0,488 0,047*
		P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₅	ns	ns	a	ns
		P ₃₋₄	b	ns	ns	a
		P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns
		P ₄₋₅	c	ns	ns	ns

За даними проби Зімніцького (табл. 3.5), концентраційна функція нирок в цілому знижена, в найбільшій мірі при наявності активного пієлонефриту.

Радіоізотопна ренографія дає можливість оцінити функціональний стан кожної нирки зокрема, на відміну від інтегральної оцінки, отриманої попередніми тестами.

Таблиця 3.4

Порівняльна характеристика екскреторної функції нирок у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Креатинін, мм/д	Сечовина, мм/д	Урати, мм/д	МСМ, од./д	Амілаза, мг/с·д
Група	(n)						
Донори (контроль)	20	X m	13,2 0,7	458 19	2,96 0,22	0,55 0,02	38,0 2,9
Уролітіаз асептичний	30	X m	12,4 0,7	445 35	5,87 0,35*	2,06 0,07*	23,2 2,0*
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X m	11,4 1,0	431 55	5,72 0,42*	2,08 0,08*	21,9 2,3*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X m	11,3 0,7	398 35	4,83 0,49*	2,11 0,12*	22,9 3,4*
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X m	12,3 1,4	409 44	4,69 0,48*	1,82 0,10*	11,5 1,7*
		P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₅	ns	ns	ns	ns	c
		P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₃₋₅	ns	ns	ns	a	c
		P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	b

В табл. 3.6 наведені базові параметри ренографії, на основі яких розраховані похідні параметри (табл. 3.7), більш інформативні.

Виявлено (рис. 3.2), що ключовий параметр - час напівочищення крові від радіофармакону, у осіб з асептичним уролітіазом перевищує СН лише на 14%, приєднання латентного КПН подовжує його до 129% СН, а рецидив - до 156% СН, натомість досягнення ремісії супроводжується вкороченням часу напівочищення до 112% СН. Роздільний аналіз видільної функції обидвох нирок показує, що підтримання задовільного часу

очищення організму від радіофармакону у випадках асептичного уролітіазу чи КПН в фазі ремісії досягається шляхом екскреторної гіперфункції здорової нирки, чим компенсується гіпофункція враженої нирки.

Таблиця 3.5

Порівняльна характеристика кліренсної та концентраційної функцій нирок у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Урати, мл/хв	МСМ, мл/хв	Амілаза, мл/хв	Сечовина, мл/хв	Густина сечі в пробі Зімніцкого		
Група	(n)						мінім.	максим.	Розмах
Донори (контроль)	20	X m	5,27 0,39	0,271 0,010	4,33 0,33	58,9 2,1	1004 1,0	1028 2,0	24,0 2,7
Уролітіаз асептичний	30	X m	15,44 0,92*	0,185 0,006*	3,04 0,26*	55,1 5,0	1009 1,0*	1021 1,2*	12,5 1,3*
Калькульозний Пієлонефрит латентний	20	X m	16,34 1,19*	0,163 0,006*	2,76 0,29*	58,7 6,9	1007 0,8	1020 1,3*	13,6 1,4*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X m	8,97 0,91*	0,183 0,010*	3,24 0,48*	50,3 4,9	1008 0,8*	1020 0,9*	11,3 1,0*
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X m	15,36 1,57*	0,186 0,010*	1,27 0,19*	38,4 7,1*	1009 0,7*	1019 2,1*	9,4 2,3*
		P ₂₋₃	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₄	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₅	ns	ns	c	ns	ns	ns	ns
		P ₃₋₄	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₃₋₅	ns	ns	c	a	ns	ns	ns
		P ₄₋₅	b	ns	c	ns	ns	ns	ns

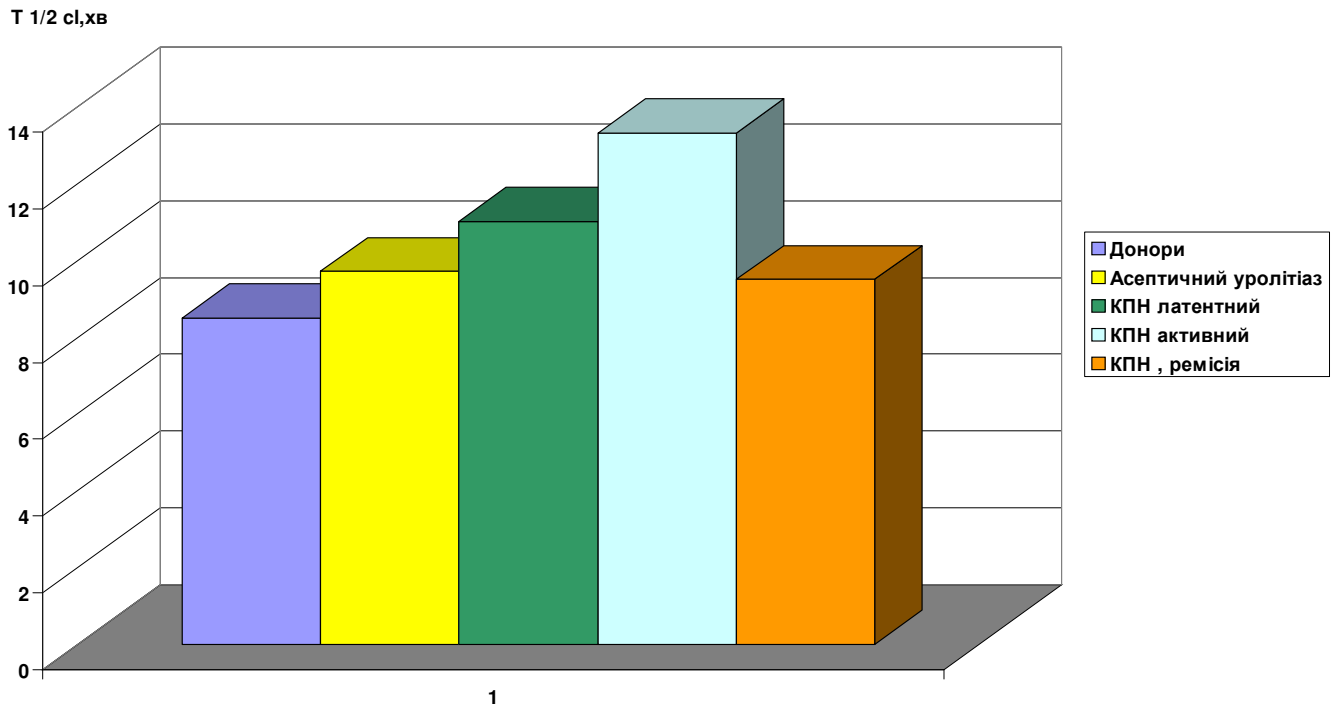
Таблиця 3.6

Порівняльна характеристика головних параметрів радіоізотопної ренографії у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

	Параметр			Васкулярний сегмент (VS), %		Секреторний сегмент (SS), %		Екскреторний сегмент (ES), %		Максимальне накопичення (Tmax), хв		Час напіввиведення (T _{1/2} max), хв	
№	Група	n		ВН	КН	ВН	КН	ВН	КН	ВН	КН	ВН	КН
1	Донори (контроль)	20	X m	48,0 0,3		52,0 0,3		40,0 0,6		3,5 0,2		10,0 0,3	
2	Уролітіаз асептичний	30	X m	55,2 1,5*	56,6 1,3*	44,7 1,5*	43,4 1,3*	40,0 1,0	40,0 0,5	3,3 0,2	3,0 0,1	8,8 0,5*	7,6 0,4*
3	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X m	58,9 2,2*	57,8 1,4*	41,1 2,2*	42,2 1,4*	41,4 1,2	39,9 0,6	3,5 0,3	3,1 0,15	11,3 0,5*	8,7 0,5*
4	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X m	55,8 1,2*	55,1 1,4*	44,2 1,2*	44,9 1,4*	40,0 0,9	40,0 0,4	3,1 0,2	2,8 0,1*	8,7 0,4*	6,8 0,4
5	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X m	58,6 2,9*	56,4 1,7*	41,4 2,9*	43,6 1,7*	49,7 2,0*	42,5 1,8	4,1 0,4	3,4 0,3	14,6 0,6*	11,0 0,7
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	ns
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	ns	ns	ns	ns	c	ns	ns	ns	c	b
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	b
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	b	ns	ns	ns	c	a
			P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	c	ns	a	ns	c	c

Примітка: ВН – вражена нирка; КН – контрлатеральна нирка

Рис. 3.2. Порівняльна характеристика періоду напівочищення від радіофармакону



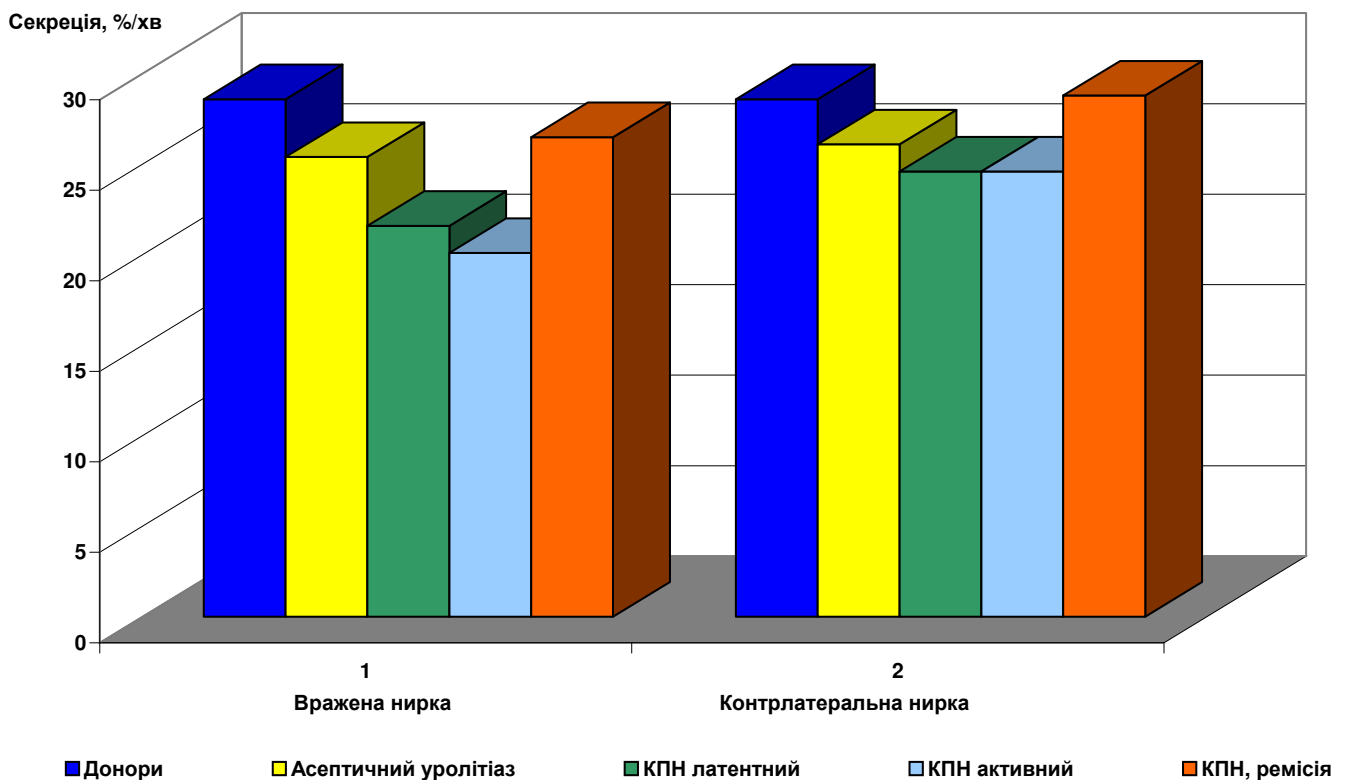
Таблиця 3.7

Порівняльна характеристика похідних параметрів радіоізотопної ренографії у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Параметр	(n)		Індекс секреторної активності (ISA), %		Швидкість секреції (RS), %/хв		Швидкість екскреції (RE), %хв		Час напівочищення (T _{1/2} cl), хв	Індекс Вінтера (IW), %
				ВН	КН	ВН	КН	ВН	КН		
1	Донори (контроль)	20	m	108 1		28,6 1,6		15,4 0,5		8,5 0,2	50,0 0,7
2	Уролітіаз асептичний	30	X m	83 5*	78 4*	25,4 1,6	26,1 1,5	17,0 1,8	19,7 2,5	9,7 0,5*	50,3 0,9
3	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X m	72 6*	74 4*	21,6 2,0*	24,6 1,5	10,2 1,4*	13,7 1,0	11,0 0,5*	50,6 1,0
4	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X m	80 4*	79 3*	26,5 1,2	28,8 1,5	14,8 1,2	22,0 2,0*	9,5 0,35*	50,0 0,8
5	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X m	74 8*	79 5*	20,1 2,9*	24,6 2,0	7,6 0,9*	10,5 1,2*	13,3 0,6*	52,0 1,1
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	b	a	ns	ns
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	ns	ns	ns	ns	c	b	c	ns
			P ₃₋₄	ns	ns	a	ns	a	c	a	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	a	b	ns
			P ₄₋₅	ns	ns	a	ns	c	c	c	ns

За наявності латентного чи, особливо, активного запального процесу компенсаторна гіперфункція контрлатеральної нирки не розвивається, більше того, швидкість екскреції у ній теж знижена, хоч і в меншій мірі, ніж у враженій запальним процесом. Тому ми свідомо вжили термін "контрлатеральна" замість "здорова" нирка. Сказане, в принципі, прийнятне і стосовно швидкості секреції (рис. 3.3).

Рис. 3.3. Порівняльна характеристика швидкостей секреції радіофармакону враженою та контрлатеральною нирками



Пулатов А.Т. [431] за аналогічних умов - наявності одностороннього калькульозного пієлонефриту, але у дітей в фазі латентного перебігу теж не виявив суттєвого зниження кліренсу креатиніну (гломерулярної фільтрації), який складав пересічно 95% контрольного рівня, як і канальцевої реабсорбції ($98,6 \pm 0,5\%$ проти $99 \pm 0,3\%$), а також максимальної і мінімальної густини сечі в пробі Зімніцького. Натомість в фазі активного перебігу гломерулярна фільтрація знижувалася до 86% СН при поглибленні тенденції до зменшення канальцевої реабсорбції ($98 \pm 0,5\%$), максимальної (до $1015 \pm 0,7$ при нормі $1020 \pm 0,7$) та мінімальної ($1008 \pm 0,4$ при нормі $1010 \pm 0,4$) густини в пробі Зімніцького.

За даними радіоізотопної ренографії, при калькульозному пієлонефриті I ст. висота судинної фази як враженої, так контрлатеральної нирки не відрізнялась від нормальної, тривалість секреторної фази ($T_{\max}$) на стороні враження складала 138% СН, тоді як на контрлатеральній - лише 103% СН, екскреторної ($T_{1/2}$) - відповідно 194% і 105% СН. На жаль, викладеними показниками авторський аналіз змін ренограм завершується, зокрема відсутні дані про період напівочищення, що не дозволяє судити про сумарну екскреторну функцію нирок. Натомість автор приводить результати біопсії, які свідчать про розвиток компенсаторної гіпертрофії інтактних нефронів та епітелію канальців, що, очевидно, служить морфологічним забезпеченням виявленої нами секреторної гіперфункції контрлатеральної нирки.

Отже, обстежений контингент ліквідаторів характеризується задовільним станом основних ниркових функцій, що досягається включенням компенсаторних механізмів.

РОЗДІЛ 4

СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

4.1. Фагоцитарна ланка імунітету

Стан фагоцитарної ланки імунітету (неспецифічного захисту) оцінено нами шляхом визначення низки показників мікрофагів (нейтрофілів) і макрофагів (моноцитів), а саме: частки нейтрофілів, котрі експресують поверхневі рецептори до C_{3b} -компонента комплемента і $FcIgG$, тесту на активність мієлопероксидази (МПО), вміст лізосомально-катіонних білків (ЛКТ), відновлення нітросинього тетразолію (НСТТ), як спонтанного, так і в умовах активації зимозаном, активності фагоцитозу, відображеної мікрофагоцитарним (МіФІ) чи макрофагоцитарним (МаФІ) індексом - відсотком лейкоцитів, котрі поглинули *Staph. aureus*; інтенсивності фагоцитозу - мікробного числа (МЧ), тобто кількості мікробів, поглинутих одним фагоцитом; завершеності фагоцитозу, охарактеризованої індексом киллінгу (ІК) - відсотком фагоцитів, котрі містять неживі мікроби, та індексом бактерицидності (ІБЦ) - відсотком нейтрофілів із неживими мікробами (ІБЦ = $MiFi \cdot IK$). На основі перелічених базових показників вираховували похідні. По-перше, мікро- та макрофагоцитарну ємність (МіФЄ та МаФЄ) - кількість мікро- та макрофагів в одиниці об'єму крові, за формулою:

$$MiFe (Г/л) = L \cdot N \cdot MiFi,$$

де L - вміст лейкоцитів (Г/л),

N - вміст нейтрофілів (%).

По-друге, мікробну ємність (МЄ) - кількість мікробів, яку здатні поглинути нейтрофіли, котрі знаходяться в 1 л крові:

$$MC (Г/л) = MiFe \cdot MCh.$$

По-третє, бактерицидну здатність нейтрофілів (БЦЗН) - кількість мікробів, яку вони здатні знешкодити:

$$BCZN (Г/л) = MC \cdot IK.$$

Інформативність БЦЗН крові, на наш погляд, визначається двома обставинами. По-перше, вона створює бар'єр для транслокації через кров'яне русло опортуністичної мікрофлори із місць її персистенції (головним чином кишкового тракту) у інші органи, в тому числі нирки та сечові шляхи. По-друге, лейкоцити крові, мігруючи в просвіт сечових шляхів, здійснюють захисні реакції в сечі, відвертаючи цим висхідну реінфекцію нирки внаслідок мисково-ниркового рефлюксу. Сказане стосується також лізоциму і імуноглобулінів.

Додатковими характеристиками фагоцитарної ланки вродженого імунітету є активність лізоциму сироватки, джерелом якого є мікро- і макрофаги, вміст фібронектину (ФН), який теж секретується останніми, а також активність комплемента. Відомо, що фібронектин і комплемент, разом із імуноглобулінами, є основними опсонінами.

Компоненти і регулятори комплемента синтезуються макрофагами, лімфоцитами, гепатоцитами; синтез інгібується при зв'язуванні $CR1$ з імунними комплексами, активується γ -інтерфероном Т-лімфоцитів, ІЛ-1 моноцитів. Альтернативний шлях активзації комплемента компонентами бактеріальної стінки відіграє важливу роль у захисті організму при бактеріємії. Можлива реалізація класичного шляху активзації комплемента за участю С-реактивного протеїну (CRP), який зв'язується із вуглеводами стінок бактерій, заміняючи цим специфічні антитіла. Деякі сироваткові ліпопротеїди низької щільності здатні гальмувати фіксацію на бактеріальній мембрані мембраноатакуючого комплексу із компонентів комплемента, який, як відомо, реалізує ефекторну функцію останнього - комплементопосередкований лізис. Опсонізація об'єкта фагоцитозу здійснюється компонентами комплемента. Головним опсоніном є $C3b$, для якого існують на мембранах фагоцитів рецептори $CR1$. При дії стимуляторів, зокрема хемотаксичних факторів, кількість рецепторів на мембранах фагоцитів різко збільшується. $C3b$ стимулює також продукцію супероксиданіона і вивільнення лізосомальних ферментів макрофагами. Поява антитіл проти бактерій веде до активзації комплемента класичним шляхом утвореними комплексами. Антитіла проти поверхневих структур клітин здатні призвести до їх деструкції шляхом трьох різних механізмів: комплементзалежного лізису, фагоцитозу і лізису К-клітинами. Фіксація комплемента на клітинах крові є результатом антитілозалежної його активзації класичним шляхом і запускається не лише імуноглобулінами, але й CRP, вуглеводами, ліпідами, поліаніонами і мікробами. При цьому $C3b$ в основному опосередковує фіксацію мікробів через комплементарні рецептори, тоді як IgG через рецептори до Fc -фрагментів стимулює їх поглинання фагоцитами. Активізація $C3b$ -рецептора фагоцитів призводить до стимуляції фагоцитарної активності, окиснювального метаболізму і вивільнення лізосомальних ферментів. $C3c$ і $C5a$ мають здатність посилювати міграцію лейкоцитів із кісткового мозку. Тут же зазначимо, що $C3a$ гальмує антигенспецифічну і поліклональну імунну відповідь, індуковану Fc -фрагментами Ig , продукцію лімфокінів, але не впливає на антиген- і мітогензалежну проліферацію В- і Т-клітин, натомість $C5a$ потенціює антитілогенез і проліферацію Т-клітин, діючи на Т-гелпери і/або макрофаги. При активізації комплемента альтернативним шляхом переважають ефекти $C5a$, що сприятливо впливає на антибактеріальний захист. У випадку активізації класичним шляхом імунодепресивна дія $C3a$ позитивно впливає на перебіг автоімунних захворювань. Окрім того, фактори В, $C5$, $C7$ і $C8$ необхідні для прояву цитотоксичності Т-кіллерів і NK-клітин, натомість К-клітини здатні здійснювати антитілозалежний лізис за відсутності комплемента [187,215,287].

Лебедев К.А. і Понякина И.Д. [296] інформативнішими вважають відносні показники імунного статусу, натомість Передерій В.Г. і др. [400] - абсолютні. Тому констеляція перелічених показників фагоцитарної ланки імунітету була умовно розділена нами на відносні (інтенсивні) та абсолютні (екстенсивні).

Виявлено (табл. 4.1), що у ліквідаторів з асептичним уролітіазом на тлі нормального відносного вмісту нейтрофілів доля останніх, здатних зв'язувати мікроби, складає лише 78,8% СН, а здатних їх поглинати – 87,7% СН. Активність фагоцитозу знижена до 78,6% СН. Ще в більшій мірі знижені показники завершеності фагоцитозу: індекс кілінгу складає 66,2% СН, індекс бактерицидності - 52,6% СН. При цьому в більшій мірі пригнічені кисеньнезалежні механізми бактерицидності, репрезентовані лізосомально-катіонними білками, - до 85,0% СН, натомість кисеньзалежні механізми, маркерами яких є активність МП і НСТТ, близькі до таких у донорів.

Таблиця 4.1

Порівняльна характеристика відносних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Нейт. %	МіФІ, %	МЧ, б/ф	ІК, %	ІБЦ, %	Мон., %	МаФІ, %	Лізоц., нМ/л	Комп., СН ₅₀	ФН, мг/л
1.	Донори (контроль)	20	X	57,8	76,1	6,1	68,0	51,7	5,5	53,5	236	60,1	246
			σ	8,1	11,4	1,4	18,6	17,1	3,0	12,8	31	13,3	96
			m	1,8	2,5	0,3	4,2	3,8	0,7	2,9	7	3,0	21
			Cv	0,140	0,149	0,226	0,274	0,332	0,555	0,240	0,133	0,222	0,391
2.	Уролітіаз Асептичний	30	X	58,9	59,8	7,1	45,0	27,2	2,9	58,6	169	47,1	557
			σ	7,3	7,9	1,6	11,5	8,8	1,7	13,8	21	19,8	246
			m	1,3	1,4*	0,3*	2,1*	1,6*	0,3*	2,5	4*	3,7*	45*
3.	Калькульозний пієлонефрит Латентний	20	X	55,2	60,6	6,7	43,4	26,4	2,8	57,0	141	44,7	592
			σ	8,8	7,7	1,3	10,1	7,8	1,3	17,1	15	23,1	224
			m	2,0	1,7*	0,3	2,3*	1,7*	0,3*	3,8	3*	5,2*	50*
4.	Калькульозний пієлонефрит, Фаза ремісії	10	X	53,0	65,9	7,0	36,0	23,3	3,3	60,7	157	42,8	614
			σ	8,2	10,6	1,8	16,5	9,5	2,3	11,4	27	16,3	237
			m	2,6	3,3*	0,6	5,2*	3,0*	0,7*	3,6	8*	5,2*	75*
5.	Калькульозний пієлонефрит, Активна фаза	10	X	54,4	46,8	5,8	40,5	19,2	2,6	60,2	130	37,4	746
			σ	7,3	10,9	1,5	9,3	6,8	1,3	11,2	22	15,7	218
			m	2,3	3,4*	0,5	2,9*	2,2*	0,4*	3,5	7*	5,0*	69*
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	ns	ns
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	ns	b	a	ns	b	ns	ns	c	ns	a
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	c	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₄₋₅	ns	c	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns

Продовження таблиці 4.1

№	Показник Група	n		FcIgGR ⁺ - нейтрофіли, %	C _{3b} R ⁺ - нейтрофіли, %	МПО, од.	ЛКТ, од.	НСТТс, %	НСТТа, %
1.	Донори (контроль)	20	X	82,1	69,0	2,61	1,67	9,7	40,0
			σ	7,1	8,5	0,9	0,13	5,4	4,5
			m	1,6	1,9	0,02	0,03	1,2	1,0
			Cv	0,090	0,123	0,034	0,080	0,553	0,112
2.	Уролітіаз Асептичний	30	X	72,0	54,4	2,43	1,42	13,6	38,8
			σ	5,6	6,3	0,09	0,10	8,1	3,1
			m	1,0*	1,2*	0,02*	0,02*	1,5*	0,6
3.	Калькульозний пієлонефрит Латентний	20	X	72,5	55,0	2,44	1,43	12,7	39,1
			σ	5,1	6,5	0,08	0,11	5,5	2,0
			m	1,1*	1,4*	0,02*	0,02*	1,2	0,5
4.	Калькульозний пієлонефрит, Фаза ремісії	10	X	75,8	59,9	2,50	1,51	12,1	39,2
			σ	6,6	9,4	0,12	0,16	6,3	2,4
			m	2,1*	3,0*	0,04*	0,05*	2,0	0,8
5.	Калькульозний пієлонефрит, Активна фаза	10	X	61,7	45,5	2,29	1,30	35,0	30,6
			σ	9,7	6,2	0,12	0,07	27,7	10,8
			m	3,1*	2,0*	0,04*	0,02*	8,8*	3,4*
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	b	c	b	c	a	a
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₃₋₅	b	c	b	c	a	a
			P ₄₋₅	c	c	b	ns	a	a

Примітки: 1. X - середня величина, σ - стандартне відхилення, m - стандартна похибка, Cv - коефіцієнт варіації, a - коефіцієнт вагомості.

2. Показники, вірогідно відмінні від контрольних, позначені *.

3. Буквами позначена вірогідність розбіжностей між груповими показниками (ns - невірогідно; а - $p < 0,05$; б - $p < 0,01$; с - $p < 0,001$).

Інтенсивність фагоцитозу, судячи за мікробним числом (МЧ), навіть на 16,4% перевищує СН, що, слід гадати, є проявом компенсаторної реакції.

Співрозмірно до зниження МіФІ знижується активність лізоциму (до 71,5% СН) та комплемента (до 78,5% СН). Разом з тим, попри очікування, вміст ще одного потенційного опсоніна - фібронектину - виявився у 2,26 раза вищим, ніж СН. Проте аналогічні зміни вмісту фібронектину констатували Санніков В.М. та ін. [464] у дітей, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами. Відомо, що виділювані нейтрофілами лізосомальні ферменти, а також тромбін і плазмін, розщеплюють фібронектин.

Продукти деградації фібронектину мають антиопсонічну активність. При зниженні концентрації антипротеаз (α_2 -макроглобуліна, α_1 -антитрипсина, антитромбіна-III) або підвищенні рівня протеаз молекули фібронектину розщеплюються на фрагменти, які протидіють взаємодії цілих молекул із часточками-мішенями (агрегати фібрину, тканинний детрит, мікроби), що призводить до порушення фагоцитозу [312].

Дещо іншого характеру зміни виявлено стосовно моноцитів: значне зниження відносного вмісту (до 52,7% СН) поєднується із тенденцією до підвищення їх фагоцитарної активності, яка складає 109,5% СН, що теж, очевидно, є компенсаторною реакцією.

Пинеліс В.Г. и др. [409] вважають гіперфібронектинемію маркером нефросклерозу. Це узгоджується з тим, що фібронектин секретується не стільки мікро- і макрофагами, як фібробластами, а також ендотеліоцитами і гепатоцитами. Однією із причин гіперфібронектинемії може бути уповільнення його елімінації шляхом фагоцитозу [312].

Внаслідок незначної тенденції до підвищення абсолютного вмісту нейтрофілів (107,8% СН), мікрофагоцитарна ємність виявилася зниженою в меншій мірі (до 85,4% СН), ніж активність фагоцитозу (табл. 4.2), а внаслідок компенсаторного підвищення інтенсивності фагоцитозу (мікробне число склало 116,4% СН) мікробна ємність практично не відрізнялась від СН. Разом з тим, бактерицидна здатність нейтрофілів, як добуток низки показників фагоцитарної ланки (БЦЗН = Л·Н·МіФІ·МЧ·ІК), склала лише 66,0% СН. Вміст макрофагів знижений до 56,9% СН.

Таблиця 4.2

Порівняльна характеристика абсолютних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лейк., Г/л	Нейт., Г/л	МіФЄ, Г/л	МЄ, Г/л	БЦЗН, Г/л	Мон, Г/л	МаФЄ, Г/л
1.	Донори (контроль)	20	X	6,40	3,70	2,81	17,15	11,66	0,352	0,188
			σ	1,80	1,40	0,98	7,16	5,53	0,193	0,113
			m	0,40	0,31	0,22	1,60	1,24	0,043	0,025
			Cv	0,281	0,377	0,347	0,418	0,474	0,548	0,603
2.	Уролітіаз асептичний	30	X	6,68	3,99	2,40	16,83	7,69	0,183	0,107
			σ	1,52	1,22	0,75	6,40	3,47	0,089	0,059
			m	0,28	0,22	0,14	1,17	0,63*	0,016*	0,011*
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	5,81	3,28	1,90	12,88	5,62	0,166	0,098
			σ	2,18	1,80	0,61	5,33	2,78	0,096	0,069
			m	0,49	0,40	0,14*	1,19*	0,62*	0,021*	0,015*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	6,09	3,21	2,40	14,85	5,17	0,190	0,111
			σ	1,62	0,90	1,11	5,92	2,59	0,119	0,064
			m	0,51	0,28	0,35	1,87	0,82*	0,038*	0,020*
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	5,41	2,98	1,31	8,16	3,22	0,139	0,081
			σ	1,44	1,04	0,51	4,54	1,53	0,083	0,047
			m	0,46	0,33	0,16*	1,44*	0,48*	0,026*	0,015*
			P ₂₋₃	ns	ns	a	a	a	ns	ns
			P ₂₋₄	ns	a	ns	ns	a	ns	ns
			P ₂₋₅	a	a	c	c	c	ns	ns
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	b	a	b	ns	ns
			P ₄₋₅	ns	ns	b	b	a	ns	ns

Розвиток на тлі уролітіазу латентного пієлонефриту супроводжується ще більшим зниженням БЦЗН - до 48,2% СН. Це зумовлено, передовсім, зниженням абсолютного вмісту нейтрофілів до 88,6% СН та ослабленням компенсаторного збільшення мікробного числа до 109,8% СН, тоді як інші показники зменшуються в меншій мірі: ІК - 63,8%, ІБЦ - 51,1%, відносний вміст нейтрофілів - 95,5% СН чи залишаються на попередньому рівні (МіФІ - 79,6%). Останнє стосується параметрів макрофагів і активності комплемента (74,5% СН), разом з тим активність лізоциму падає ще глибше (до 59,7% СН), а гіперфібронектинемія зростає до 240,6% СН.

Маніфестація запального процесу в нирці асоціюється із максимальним пригніченням фагоцитарної ланки. Так, БЦЗН падає до 27,6% СН внаслідок зменшення долі нейтрофілів, здатних зв'язувати мікроби, до 65,9% СН, поглинати їх – до 75,2% СН, активності фагоцитозу до 61,5% СН, його завершеності – до 59,6% СН (при збереженні інтенсивності на рівні 95,1% СН), а також абсолютного вмісту нейтрофілів до 80,5% СН. Мінімальних значень набувають активності МПО (87,7% СН), лізоциму (55,2% СН) і комплемента (62,3% СН), величини ЛКТ (77,8% СН), НСТТа (76,5% СН), як і максимального – НСТТс (360,8% СН) і гіперфібронекемія (303,2% СН). Натомість фагоцитарна активність моноцитів проявляє тенденцію до росту (112,5% СН), проте внаслідок дальшого поглиблення моноцитопенії (39,5% СН) макрофагоцитарна ємність теж досягає мінімуму (43,1% СН).

З іншого боку, згасання запального процесу і досягнення ремісії супроводжується підвищенням показників фагоцитарної ланки до рівнів, близьких до таких у хворих із латентним пієлонефритом. Зокрема, БЦЗН підвищується до 44,3% СН за рахунок зменшення нейтропенії і $C_{3b}R^+$ -нейтрофілів (до 86,8% СН), нормалізації вмісту $FcIgGR^+$ -нейтрофілів (92,3% СН), зменшення пригнічення фагоцитарного індекса (до 86,6% СН), компенсаторного підвищення інтенсивності фагоцитозу (до 114,8% СН), але не його завершеності (ІК навіть ще більше знижується – до 52,8% СН). Активність лізоциму досягає 66,3% СН, комплемента – 71,3% СН, МПО – 95,8% СН, величина ЛПТ – 90,4% СН, а вміст фібронектину знижується до 249,6% СН. Співвідношення різниці активованого і спонтанного НСТТ до спонтанного (індекс нейтрофільної активації) не відрізняється від такого у донорів ($2,89 \pm 0,48$ і $3,12 \pm 0,30$), що свідчить за відновлення функціонального резерву фагоцитозу, різко зниженого (до $0,56 \pm 0,36$) в активній фазі.

Різновираженість і різноспрямованість відхилень від норми окремих показників фагоцитарної ланки утруднює навіть якісну (квалітативну) оцінку її стану, не кажучи вже про кількісну (квантитативну) оцінку, яка вимагає обчислення інтегрального індекса. Окрім того, відхилення того чи іншого показника визначається не лише простим порівнянням із контрольним, а й фізіологічною значущістю показника, математичним корелятом якої є коефіцієнт вагомості. Наприклад, якщо підйом температури тіла до 43°C , тобто до 117,5% СН, смертельно небезпечний, то аналогічне відхилення від СН частоти серцевих скорочень (від 70 до 82 уд/хв) практично незаметне. Оптимальним виходом із даної ситуації є застосування статистичних методів інтегральної оцінки.

Оцінювання починається із групування показників, котре можна здійснювати на різних засадах, проте наш досвід свідчить про доцільність розмежування відносних (як правило, відсоткових) та абсолютних (виражених у Г/л) показників.

Для кожного показника обчислюємо середнє значення (X), його стандартне відхилення (σ) та коефіцієнт варіації (C_v):

$$C_v = \sigma/X.$$

Існує рекомендація [400] характеризувати параметри імунітету коефіцієнтом зміни норми (КЗН) Новикова Д.К. [382], тобто відношенням показника обстежуваної особи (X) до нормального, точніше референтного (R). Не змінюючи суті, ми переіменували КЗН у індекс девіації I_D :

$$I_D = X/R$$

В першому наближенні інтегральне оцінювання (I) може бути обмежене обчисленням середнього геометричного сукупності I_D :

$$I = (I_1 \cdot I_2 \cdot \dots \cdot I_n)^{1/n},$$

як практикувалося нами в попередніх дослідженнях [205].

При цьому необхідно враховувати "біологічний" знак показника, у відповідних формулах "негативні" показники розміщуються в знаменнику.

Прийнято вважати [400], що зниження показника в межах 1%-33% від нормального свідчить про імунодефіцит I ступеню, в межах 34%-66% – II ст., 67%-100% – III ст., тоді як аналогічні відхилення в протилежний бік – про гіперфункцію відповідного ступеню. За іншою версією, допустимими є відхилення в межах 7% [328] чи 10% [259].

В іншому варіанті обчислюється IgI_D кожного показника та їх середнє арифметичне [205], що не змінює суті методу.

Недоліком викладеного методу є неврахування вагомості кожного конкретного параметра імунного статусу. Цього недоліку позбавлені наступні методи [503].

Значно складнішим є метод, запропонований Лосем І.П. та Сердюком А.М. [314,315]. Даний метод базується на функції Harrington E.C. [685]:

$$d = -\exp[-\exp(-y)].$$

Суть методу полягає у вирахуванні спочатку для кожної ознаки індексу t за формулою:

$$t_i = 1 - \exp\{-\exp[-0,86 \ln I_D / \ln(1 - C_v)] + 2\}.$$

Після цього з сукупності індексів t вираховують узагальнюючий показник T :

$$T = (t_1 \cdot t_2 \cdot \dots \cdot t_n)^{1/n}$$

Згідно з авторами методу, нормальний (контрольний) рівень складає 1, а критичне значення – 0,734, що відповідає діапазону $X \pm 2\sigma$. Детальніша градація станів авторами не розроблена. З огляду на важливість для клініки якісної характеристики кількісних відхилень ми використали шкалу Harrington E.C.

Таблиця 4.3

Шкала Harrington E.C. кількісної оцінки міри відхилення ознаки

Якісна оцінка параметра	Значення
Відсутність ознаки	0
Дуже слабка вираженість ознаки	0,1
Слабка вираженість ознаки	0,285
Середня вираженість ознаки	0,5
Більше середньої, але не сильна	0,715
Сильна вираженість ознаки	0,9
Дуже сильна вираженість ознаки	1

На основі даної шкали з метою квалітативної (якісної) оцінки вираженості імунодисфункції нами розроблено власну шкалу, згідно з якою індекс t , більший, ніж 0,999, свідчить про відсутність імунодисфункції, в межах 0,999-0,900 – про дуже слабку вираженість, 0,899-0,715 – слабку, 0,714-0,500 – середню, 0,499-0,285 – відчутну, 0,284-0,100 – сильну і менший ніж 0,100 – дуже сильну вираженість імунодисфункції.

Суть третього методу полягає у вираженні відхилення кожного параметра від референтної величини нормованою евклідовою віддаллю (d) з врахуванням коефіцієнта вагомості a за формулою:

$$d^2 = [(X - R) / \sigma]^2 \cdot a^2$$

Формула легко трансформується у зручніший варіант:

$$d^2 = (I_D - 1)^2 \cdot a^2 / C_V^2$$

Зазвичай коефіцієнт вагомості визначають експертним методом [503], при цьому для найвагомішого, на думку експертів, параметра він приймається рівним 1, а для інших - регресивно зменшується в міру зниження вагомості. На нашу думку, даний підхід все ж досить суб'єктивний, тому з метою об'єктивізації коефіцієнт вагомості доцільніше обчислювати за формулою [151]:

$$a_i = \Sigma C_V / C_{V_i} \cdot n.$$

Іншими словами, середнє арифметичне сукупності коефіцієнтів варіації ділиться на коефіцієнт варіації параметра, вагомості якого оцінюється.

Із індексів d^2 окремих ознак вираховується усереднений інтегральний індекс D :

$$D = (\Sigma d^2/n)^{0.5}$$

При цьому знову ж слід брати до уваги "біологічний" знак параметра.

Індекси d і t , як виявлено нами, тісно взаємозв'язані, що виражається рівнянням:

$$d = -3,76 \ln t + 0,71; \quad r = -0,88.$$

Тому шкала на основі індексу t була трансформована нами у шкалу на основі індексу d . Ідеальною з точки зору норми величиною $d \in 0$, допустимі відхилення в межах $\pm 0,43$, відхилення в межах $|0,43-1,51|$ кваліфікується нами як імунодисфункція Ia, |1,52-2,40| - Ib, |2,41-3,00| - IIa, |3,01-4,99| - IIb, |5,00-9,30| - IIIa, понад - IIIb ст.

Викладені методичні розробки відображені в публікаціях [512,513,611].

Результати аналізу на основі такого підходу відображені в табл. 4.4 і 4.5 та на рис. 4.1-4.4.

Таблиця 4.4

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми відносних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Нейт.	МіФІ	МЧ	ІК	ІБЦ	Мон.	МаФІ	Лізоц.	Комп.	ФН	Σ_{10}
1.	Уролітіаз асептичний	30	I_D d^2 t	1,019 0,069 0,999	0,786 6,833 0,871	1,164 0,788 0,988	0,662 1,491 0,913	0,526 1,337 0,847	0,527 0,174 0,976	1,095 0,200 0,996	0,715 18,92 0,623	0,785 1,396 0,960	2,264 5,72 0,833	0,736 -1,866 0,892
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I_D d^2 t	0,955 0,385 0,997	0,796 6,209 0,889	1,098 0,271 0,995	0,638 1,711 0,890	0,511 1,423 0,829	0,509 0,188 0,973	1,065 0,094 0,998	0,597 37,84 0,281	0,745 1,964 0,932	2,406 7,08 0,800	0,697 -2,375 0,817
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I_D d^2 t	0,917 1,309 0,989	0,866 2,679 0,968	1,148 0,617 0,990	0,529 2,896 0,738	0,451 1,794 0,741	0,600 0,125 0,986	1,135 0,404 0,993	0,663 26,46 0,464	0,713 2,481 0,902	2,496 8,01 0,780	0,699 -2,115 0,836
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I_D d^2 t	0,941 0,662 0,995	0,615 22,115 0,425	0,951 0,068 0,998	0,596 2,131 0,841	0,371 2,355 0,591	0,473 0,216 0,964	1,125 0,346 0,994	0,552 46,76 0,186	0,623 4,285 0,768	3,032 14,78 0,660	0,612 -3,050 0,673

Рис. 4.1. Порівняльна характеристика індексів d відносних показників фагоцитарної ланки імунітету

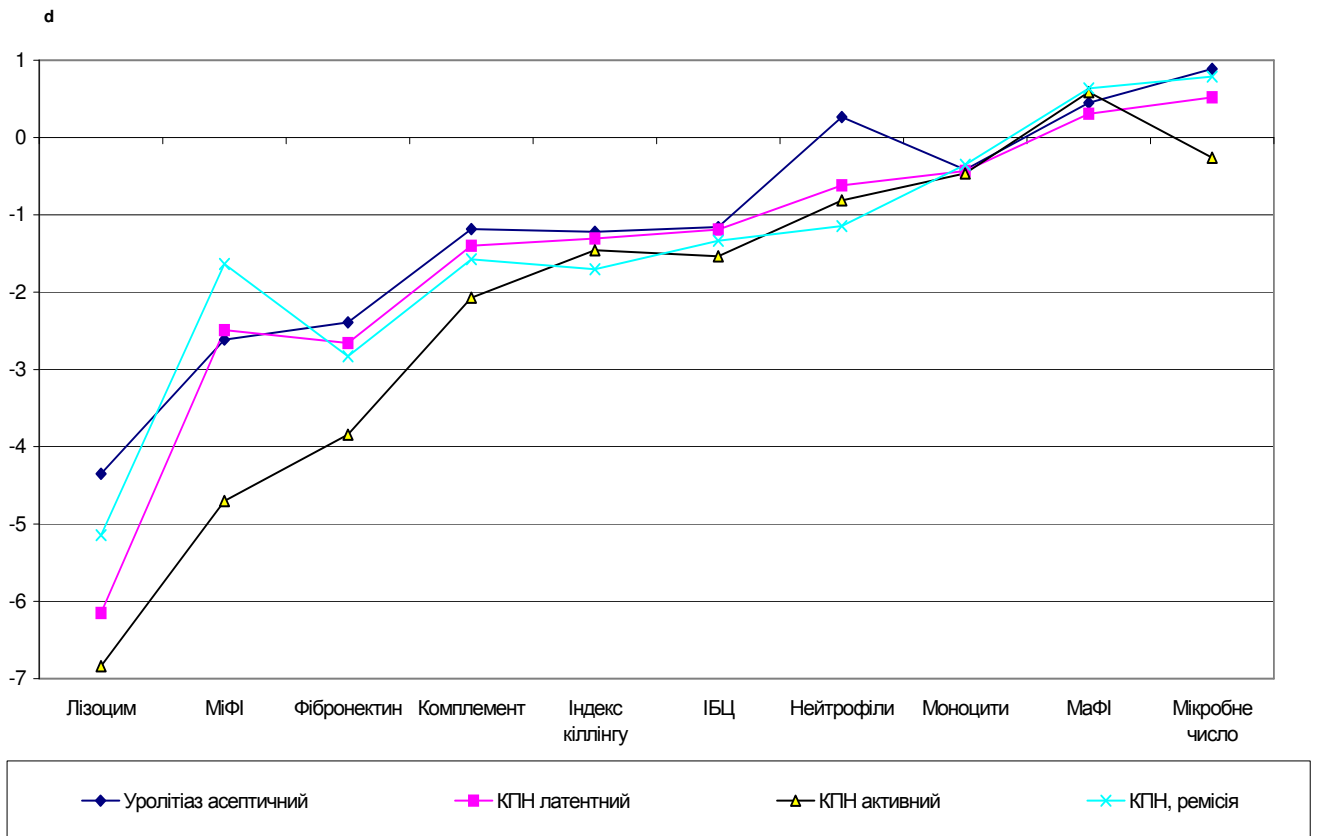
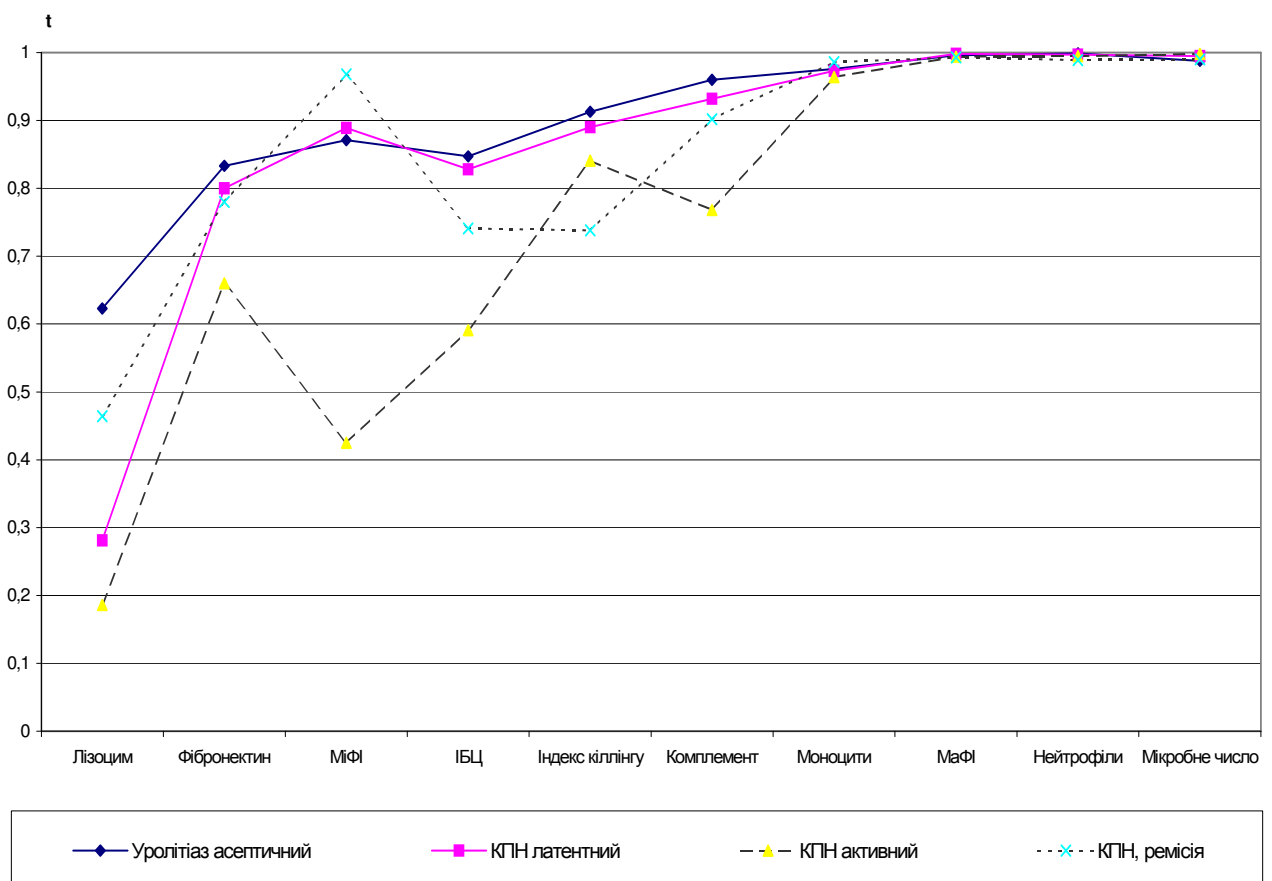


Рис. 4.2. Порівняльна характеристика індексів t відносних показників фагоцитарної ланки імунітету



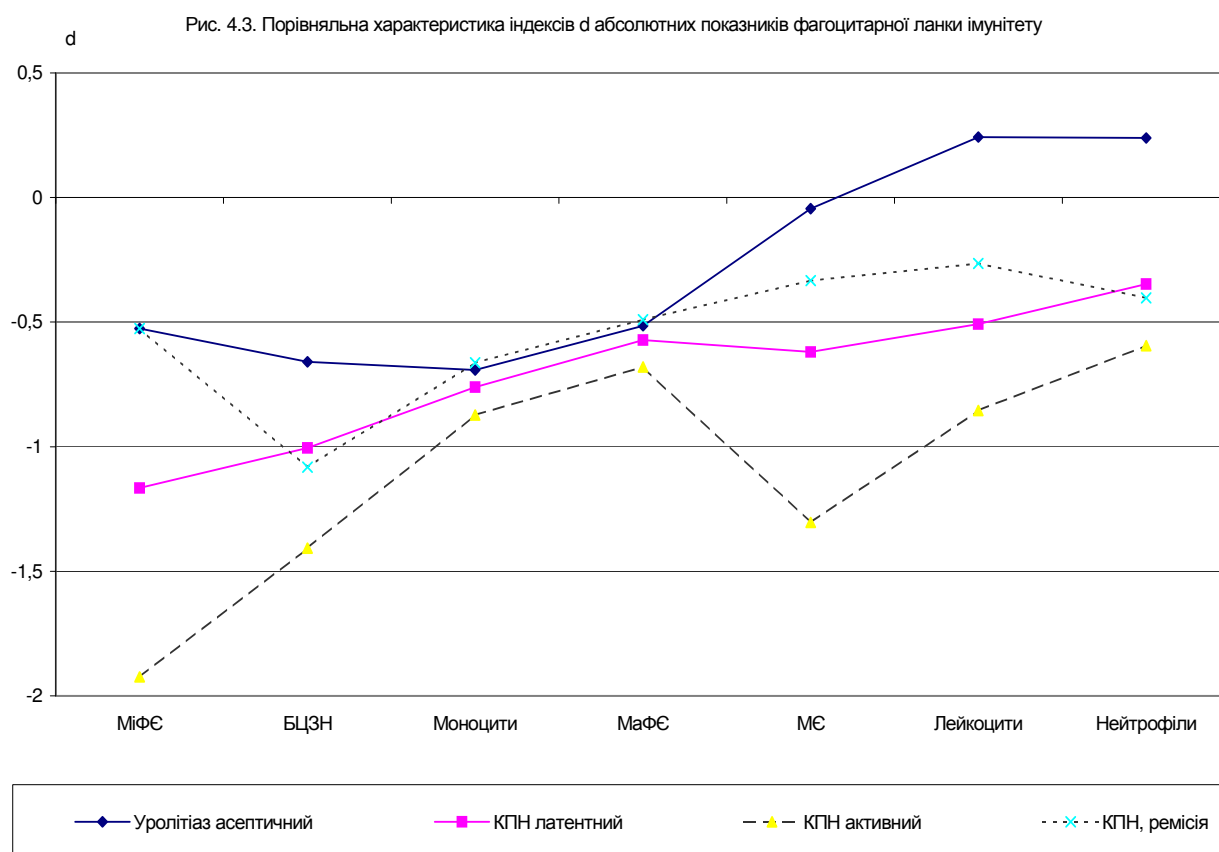
Таблиця 4.5

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми абсолютних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лейк.	Нейт.	МіФЄ	МЄ	БЦЗН	Мон.	МаФЄ	Σ_7
1.	Уролітіаз асептичний	30	I_D	1,044	1,078	0,854	0,981	0,660	0,520	0,569	0,785
			d^2	0,059	0,057	0,277	0,002	0,435	0,479	0,265	-0,438
			t	0,999	0,998	0,995	0,999	0,985	0,974	0,987	0,991
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I_D	0,908	0,886	0,676	0,751	0,482	0,472	0,521	0,650
			d^2	0,258	0,121	1,362	0,384	1,011	0,579	0,327	-0,760
			t	0,997	0,997	0,965	0,991	0,938	0,962	0,982	0,976
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I_D	0,952	0,868	0,854	0,866	0,443	0,540	0,590	0,705
			d^2	0,070	0,162	0,277	0,111	1,169	0,440	0,240	-0,594
			t	0,998	0,997	0,995	0,997	0,917	0,977	0,989	0,981
4.	Калькульозний пієлонефрит, Активна фаза	10	I_D	0,845	0,805	0,466	0,476	0,276	0,395	0,431	0,493
			d^2	0,731	0,354	3,700	1,700	1,975	0,761	0,462	-1,176
			t	0,991	0,993	0,795	0,897	0,733	0,933	0,966	0,896

При застосуванні індексу d виявилось, що фізіологічно найсуттєвішим відхиленням є зниження активності лізоциму, дещо менш значущим є зниження мікрофагоцитарного індексу та підвищення вмісту в плазмі фібронектину (із врахуванням фізіологічно "від'ємного" знаку останнього). Ще менше знижені активність комплемента, індекси киллінгу і бактерицидності. Біля межі значущості лежать показники моноцитів.

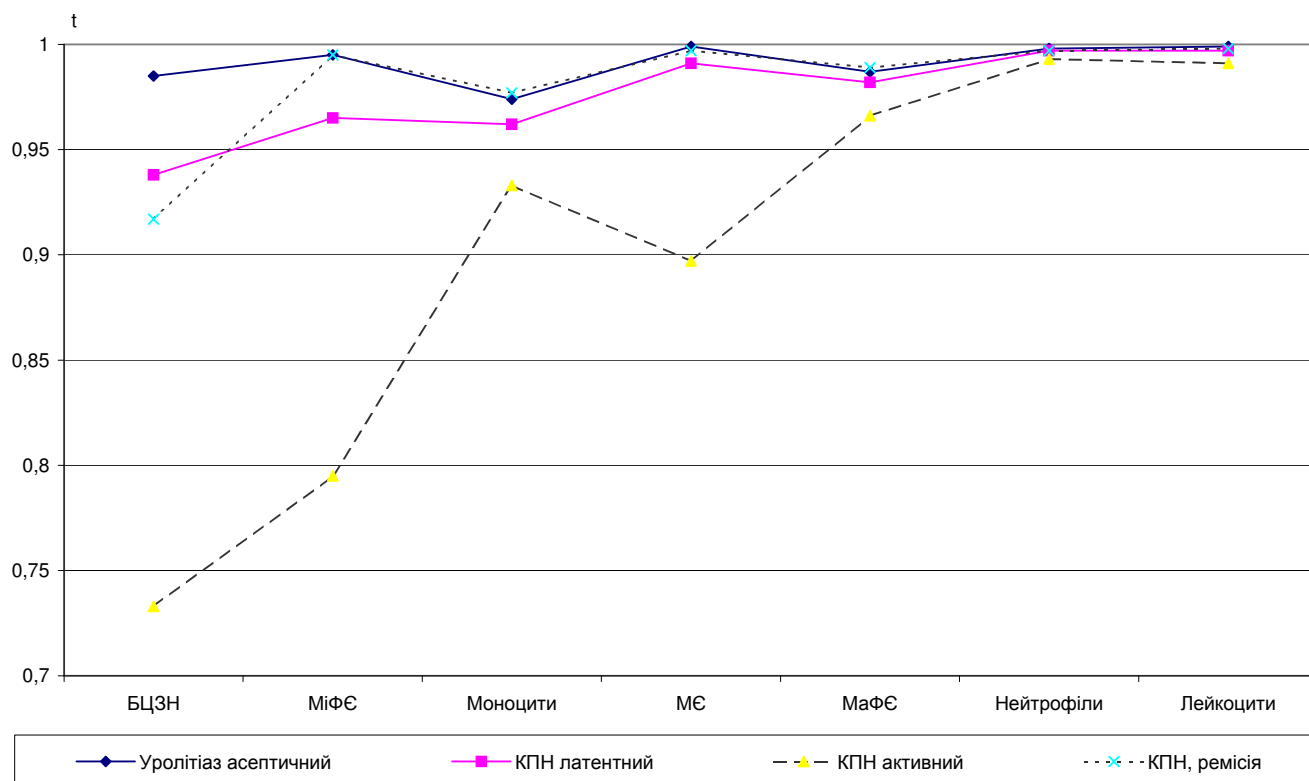
Відхилення індексів d абсолютних показників фагоцитарної ланки, як правило, не є фізіологічно значущими або не виходять за межу Іа ст. (рис. 4.2).



При застосуванні індексу t порядок ранжування відносних показників фагоцитарної ланки практично аналогічний, за винятком комплемента (рис. 4.3). Разом з тим, індекс t виявився менш чутливим: нижче від критичної межі значущості (0,734) лежать лише показники лізоциму, тоді як відхилення інших кваліфікуються як "слабке".

З іншого боку, абсолютні показники фагоцитозу продемонстрували "дуже слабку" вираженість відхилення (рис. 4.4), що підтверджує меншу їх інформативність порівняно із відносними показниками.

Рис. 4.4. Порівняльна характеристика індексів t абсолютних показників фагоцитарної ланки імунітету



Узагальнюючий індекс D_{10} , який включає 10 відносних показників фагоцитарної ланки, свідчить про мінімальне пригнічення останньої у ліквідаторів із асептичним уролітіазом (на межі Ia і Ib ст.), розвиток на його фоні латентного пієлонефриту супроводжується поглибленням депресії на 27% (до межі між Ib і Pa ст.), тоді як маніфестація запального процесу асоціюється із дефіцитом на межі між Pa і Pb ст., індекс D_{10} на 63% менший від такого хворих із асептичним уролітіазом та на 30,5% - із латентним КПН. Гідний подиву той факт, що співвідношення індексів D_{10} першої і другої груп складає 1,273, а третьої і другої груп - 1,284, тобто обидві величини дуже близькі до величини квадратного кореня числа Фібоначчі ($\Phi=1,615$), іншими словами, зміна фаз одного процесу здійснюється за законом "золотої пропорції", який має загальнобіологічний характер. Перехід активної фази КПН у фазу ремісії супроводжується наблизенням індексу D_{10} до такого при латентному КПН. Натомість величини індекса D_7 , який узагальнює 7 абсолютних показників фагоцитарної ланки, хоч і повторюють попередній шлях слідування (паттерн), у випадках асептичного уролітіазу не виходять за межу значущості, у решти – знаходяться у верхній зоні Ia ст.

Узагальнюючий індекс T_{10} відображає у ліквідаторів із асептичним уролітіазом "слабку" вираженість депресії відносних показників фагоцитарної ланки (0,892), розвиток латентного КПН мало відбивається на величині T_{10} (0,817), тоді як активний КПН асоціюється із якісно глибшою депресією - "середньою" (0,673). Ремісія характеризується величиною T_{10} , близькою до такої при латентному запаленні (0,836). Індекс T_7 вказує на "дуже слабку" вираженість пригнічення абсолютних показників фагоцитозу в усіх групах ліквідаторів.

Якщо ж дотримуватися шкали Передерія В.Г. и др. [400], то стан фагоцитарної ланки у ліквідаторів із асептичним уролітіазом можна кваліфікувати як дефіцит I ст. (-24,4%), із латентним КПН - як такий, що лежить якраз на межі між I і II ст. (-32,3%), із активним КПН - як дефіцит II ст. (-44,0%), тоді як досягнення ремісії супроводжується переходом до I ст. дефіциту (-29,9%).

Для оцінки значущості розбіжностей між інтегральними індексами D цілком прийнятними є формули, які використовуються для аналогічних операцій із віддаллю Mahalanobis як мірою близькості між групами:

$$F = |D_1^2 - D_2^2| \cdot (N_1 + N_2 - I - 1) \cdot N_1 \cdot N_2 / I \cdot (N_1 + N_2)(N_1 + N_2 - 2);$$

$$v_1 = I; v_2 = N_1 + N_2 - I;$$

де F - критерій Fisher;

N - кількість осіб в першій (1) та другій (2) порівнюваних групах;

I - кількість врахованих ознак (параметрів);

v - ступені свободи для більшої і меншої дисперсії.

Констатовано суттєву значущість розбіжностей за D_{10} між групою донорів, з одного боку, та ліквідаторів, хворих на асептичний уролітіаз ($F = 3,40$; $p < 0,01$), латентний КПН ($F = 4,31$; $p < 0,01$) і активний КПН ($F = 4,21$; $p < 0,01$) - з іншого боку. Натомість в фазі ремісії КПН розбіжності з донорами незначущі ($F = 2,02 < F_{0,95}=2,35$). Міжгрупові розбіжності виявилися значущими між асептичним уролітіазом і активним КПН ($F = 3,33$; $p < 0,01$),

першим і латентним КПП ($F = 2,11$; $p < 0,05$), натомість розбіжності із КПП в фазі ремісії несуттєві ($F = 0,57 < F_{0,95}=2,16$), як і останнього із латентним ($F = 0,53 < F_{0,95}=2,35$) та активним КПП ($F = 1,21 < F_{0,95}=2,97$).

Отже, обстежений контингент ліквідаторів характеризується, в цілому, ослабленням фагоцитарної ланки імунітету, через яку здійснюється антибактеріальний захист. Міра ослаблення максимальна у випадках активного запального процесу в ураженій нирці та мінімальна – у випадках його відсутності.

4.2. Т-, В- та кіллерна ланки імунітету

Стан Т-клітинної ланки оцінено нами за відносним і абсолютним вмістом популяції лімфоцитів, які спонтанно утворюють розетки із еритроцитами барана (Е-РУЛ), тобто експресують на своїй поверхні CD2-рецептори, CD3-лімфоцитів, також їх субпопуляції: "активних" (Еа-РУЛ), теофілінрезистентних (Е_{ТФР}-РУЛ) і теофілінчутливих (Е_{ТФЧ}-РУЛ), CD3⁺CD4⁺ і CD3⁺CD8⁺-лімфоцитів. Функціо-нальний стан Т-лімфоцитів оцінено за реакцією їх бласттрансформації на фітогемагглютинін (РБТЛ на ФГА).

Виявлено (табл. 4.6), що у ліквідаторів із асептичним уролітіазом відносний вміст CD3⁺-лімфоцитів суттєво не знижений (94,1% СН), в дещо більшій мірі знижений вміст популяції Е-РУЛ (90,8% СН), теофілінрезистентної (до 90,4% СН) і теофілінчутливої (до 91,4% СН) субпопуляцій та супресорів/кіллерів (92,7% СН) за нормального рівня гелперів/індукторів, натомість дефіцит субпопуляції "активних" лімфоцитів значно відчутніший (-30,1%). Очевидно, що це відбулося на ослабленні РБТЛ на ФГА до 80,8% СН.

Таблиця 4.6

Порівняльна характеристика відносних показників Т-клітинної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лімф., %	CD3 ⁺ - Л, %	CD4 ⁺ - Л, %	CD8 ⁺ - Л, %	Е-РУЛ, %	Еа- РУЛ, %	Е _{ТФР} - РУЛ, %	Е _{ТФЧ} - РУЛ, %	РБТЛ на ФГА, %
1.	Донори (контроль)	20	X	33,9	54,5	35,5	24,8	54,1	29,6	33,2	20,9	65,2
			σ	6,2	4,9	7,1	3,6	7,8	7,1	6,5	5,0	9,3
			m	1,4	1,1	1,6	0,8	1,7	1,6	1,5	1,1	2,1
			Cv	0,18	0,09	0,20	0,14	0,14	0,24	0,20	0,24	0,14
2.	Уролітіаз Асептичний	30	X	35,6	51,3	35,5	23,0	49,1	20,7	30,0	19,1	52,7
			σ	6,7	3,5	7,8	3,3	5,2	4,0	5,3	4,6	5,4
			m	1,2	0,6*	1,4	0,6	0,9*	0,7*	1,0	0,8	1,0*
3.	Калькульозний пієлонефрит Латентний	20	X	38,95	47,4	32,5	21,9	43,35	16,6	24,8	18,55	38,15
			σ	7,9	5,0	5,5	3,6	7,4	4,6	5,0	4,4	7,1
			m	1,8*	1,1*	1,2	0,8*	1,6*	1,0*	1,1*	1,0	1,6*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	40,5	54,0	35,4	24,6	53,2	18,1	32,2	20,8	42,0
			σ	6,6	6,1	8,8	3,9	9,0	3,5	6,7	4,7	7,3
			m	2,1*	1,9	2,8	1,2	2,8	1,1*	2,1	1,5	2,3*
5.	Калькульозний пієлонефрит, Активна фаза	10	X	38,4	45,2	32,2	20,8	40,0	16,1	22,5	17,5	43,1
			σ	5,7	4,9	5,2	3,4	7,3	5,5	5,3	4,2	6,2
			m	1,8	1,5*	1,6	1,1*	2,3*	1,7*	1,7*	1,3	2,0*
			P ₂₋₃	ns	b	ns	ns	b	b	b	ns	c
			P ₂₋₄	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c
			P ₂₋₅	ns	c	ns	ns	c	a	c	ns	c
			P ₃₋₄	ns	b	ns	ns	b	ns	b	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₄₋₅	ns	c	ns	a	c	ns	b	ns	ns

Інтегральний стан відносних показників Т-ланки (з врахуванням "від'ємного" знаку Е_{ТФЧ}-РУЛ і CD8⁺-лімфоцитів) можна оцінити за індексом I_D як дефіцит І ст., за індексом D₈ – Іа ст., за індексом T₈ - як "дуже слабо" виражений дефіцит (табл. 4.7).

Розвиток на фоні уролітіазу латентного пієлонефриту супроводжується поглибленням дефіциту не стільки пан-Т-популяції, скільки субпопуляції "активних" Т-лімфоцитів - до 56,1% СН, в меншій мірі (до 74,7% СН) зменшується вміст теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, ще в меншій – теофілінчутливих і супресорів/кіллерів та в мінімальній – гелперів/індукторів. Функціональна активність Т-лімфоцитів виявляється зниженою приблизно в тій же мірі (до 58,5% СН), що й вміст їх "активної" субпопуляції.

Дефіцит Т-ланки за I_D досягає нижньої межі І ст., за D₈ - кваліфікується як Іб ст., за T₈ - як "середньо виражений" (0,701).

Таблиця 4.7

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми відносних показників Т-клітинної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лімф.	CD3 ⁺ -Л	CD4 ⁺ -Л	CD8 ⁺ -Л	Е-РУЛ	Еа-РУЛ	Е _{ТФР} -РУЛ	Е _{ТФЧ} -РУЛ	РБТЛ на ФГА	Σ ₈
1.	Уролітіаз асептичний	30	I _D d ² t	1,050 0,081 0,998	0,941 1,913 0,986	1,000 0 1,000	0,927 0,488 0,992	0,908 0,718 0,987	0,699 1,022 0,907	0,904 0,225 0,993	0,914 0,084 0,996	0,808 3,273 0,893	0,920 -0,907 0,968
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I _D d ² t	1,149 0,717 0,983	0,870 9,289 0,874	0,914 0,170 0,995	0,884 1,233 0,974	0,801 3,318 0,885	0,561 2,180 0,695	0,747 1,552 0,905	0,888 0,143 0,994	0,585 15,33 0,305	0,817 -1,951 0,784
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I _D d ² t	1,195 1,224 0,969	0,991 0,045 0,999	0,997 0 0,999	0,992 0,006 0,999	0,983 0,023 0,999	0,611 1,706 0,789	0,970 0,022 0,999	0,995 0 0,999	0,644 11,27 0,464	0,885 -1,238 0,881
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I _D d ² t	1,133 0,569 0,987	0,829 16,07 0,737	0,907 0,199 0,994	0,840 2,345 0,935	0,739 5,08 0,750	0,544 2,351 0,659	0,678 2,518 0,800	0,837 0,299 0,985	0,661 10,23 0,515	0,814 -2,056 0,780

Маніфестація запального процесу асоціюється, передовсім, із максимальним дефіцитом вмісту теофілінерезистентних і CD8⁺-лімфоцитів при збереженні на попередньому рівні вмісту "активної", теофілічутливої і гелперної субпопуляцій та функціональної активності Т-лімфоцитів (66,1% СН). Можна навіть говорити про тенденцію до зменшення пригнічення РБТЛ, асоційовану із тенденцією до поглиблення дефіциту Т-супресорів. Це підтверджується інтегральними оцінками Т-ланки. Так, індекси I_D D₈ і T₈ практично рівні попереднім.

Досягнення фази ремісії калькульозного пієлонефриту пов'язане із цілковитим відновленням вмісту як Т-популяції в цілому, так і чотирьох її субпопуляцій, разом з тим вміст "активних" Т-лімфоцитів і РБТЛ залишаються зниженими, хоч і в меншій мірі (61,1% і 64,4% СН).

За інтегральними оцінками стан Т-ланки наближається до такого ліквідаторів із асептичним уролітіазом. Так, I_D вказує на дефіцит I ст., D₈ – Іа ст., T₈ - на " дуже слабку" вираженість пригнічення.

Значущість відхилення від норми індекса T₈, оцінена за F, для латентної фази складає 3,88 (F_{0,95}=3,12; p<0,01), для активної - 2,64 (F_{0,95}=2,40; p<0,05). Натомість відхилення в фазі ремісії невірне (F=0,96<F_{0,95}=2,40), як і при асептичному уролітіазі (F=1,05 <F_{0,95}=2,17). Констатовано значущість розбіжностей між асептичним уролітіазом, з одного боку, та латентним КПН (F_{0,95}=3,82; p<0,01) і активним КПН (F_{0,95}=2,60; p<0,05) - з іншого боку. Натомість розбіжності несуттєві між парами: асептичний уролітіаз - КПН в ф. ремісії (F=0,54); латентна фаза - фаза ремісії (F=1,42); активна фаза - фаза ремісії (F=1,03); латентний - активний КПН (F=0,26).

Рис. 4.5. Порівняльна характеристика індексів d відносних показників Т-ланки імунітету

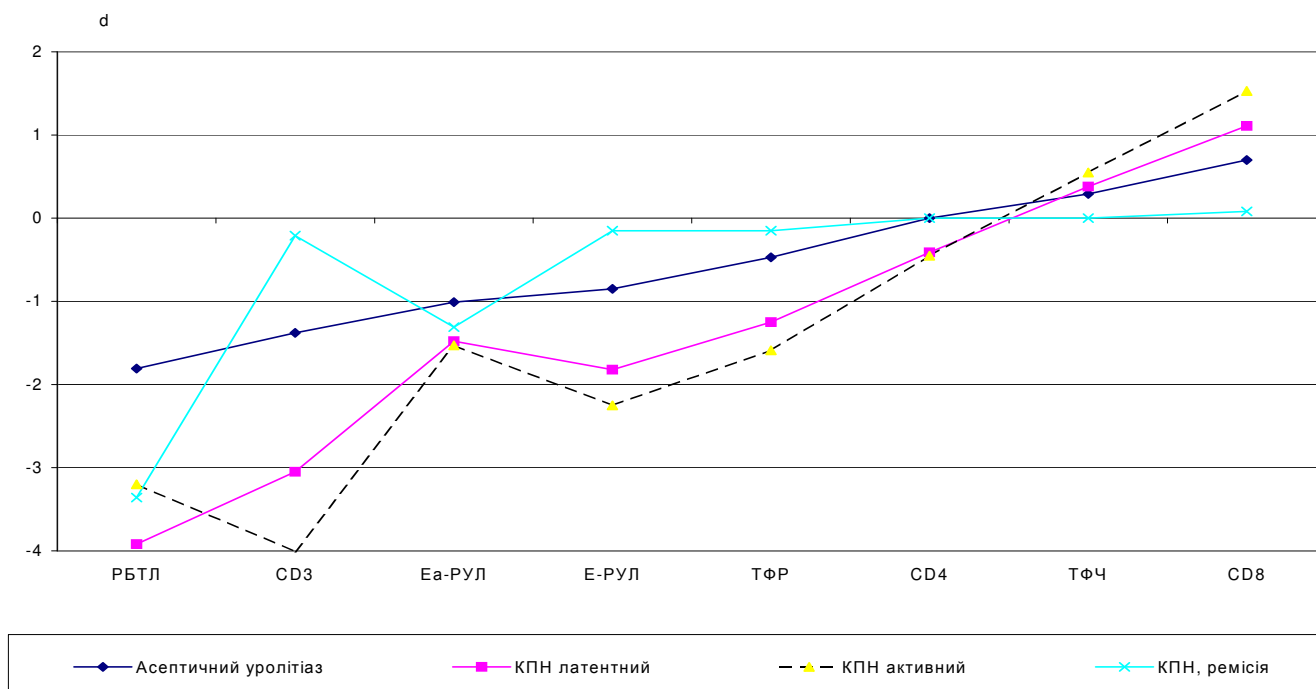
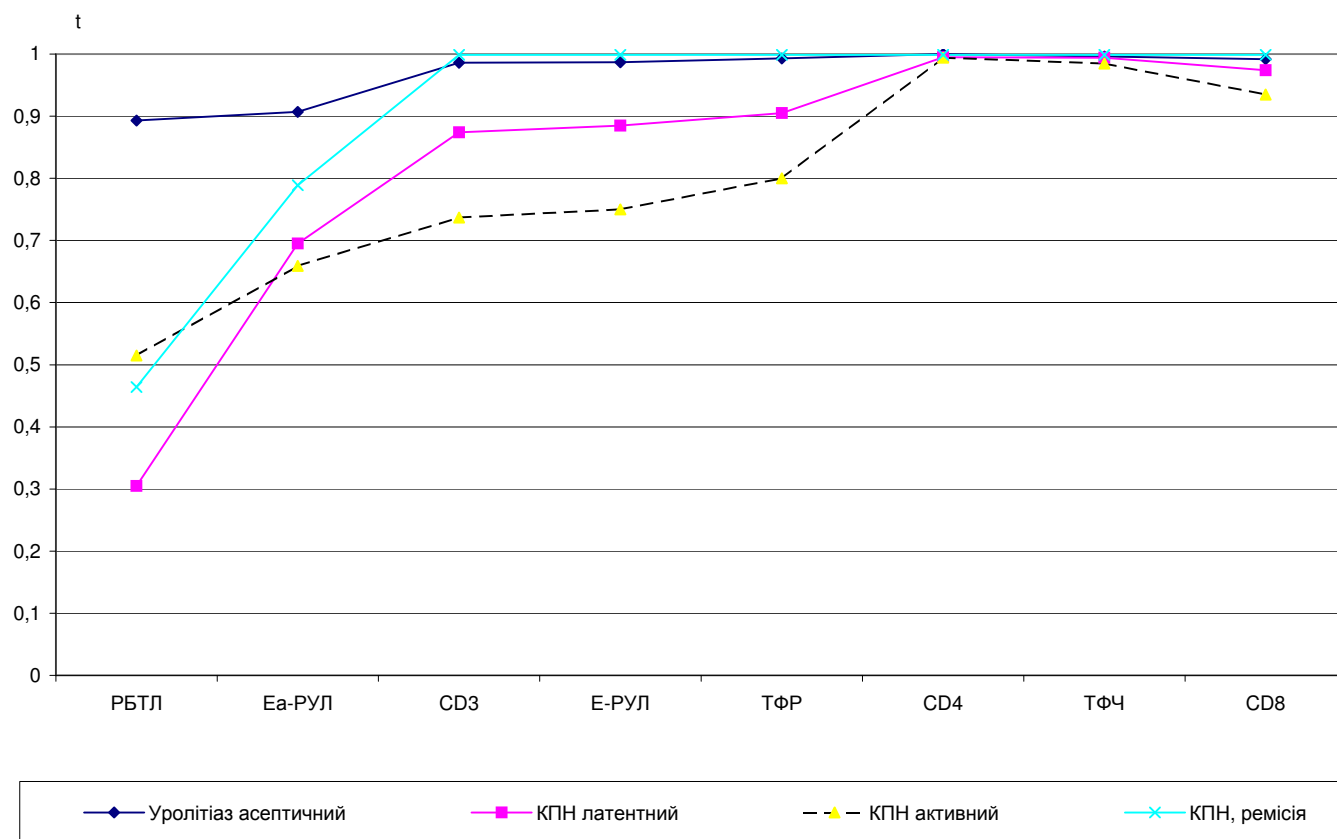


Рис. 4.6. Порівняльна характеристика індексів t відносних показників Т-ланки імунітету



Таблиця 4.8

Порівняльна характеристика абсолютних показників Т-клітинної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лімф., Г/л	Е-РУЛ, Г/л	Еа-РУЛ, Г/л	Е _{ТФР-РУЛ} , Г/л	Е _{ТФЧ-РУЛ} , Г/л	РБТЛ на ФГА, Г/л
1.	Донори (контроль)	20	X	1,96	1,06	0,58	0,65	0,41	1,28
			σ	0,51	0,31	0,20	0,21	0,15	0,41
			m	0,11	0,07	0,04	0,05	0,03	0,09
			Cv	0,260	0,296	0,351	0,320	0,356	0,323
2.	Уролітіаз асептичний	30	X	2,34	1,14	0,48	0,70	0,45	1,24
			σ	0,50	0,26	0,13	0,18	0,15	0,32
			m	0,09*	0,05	0,02*	0,03*	0,03	0,06
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	2,19	0,95	0,37	0,54	0,41	0,83
			σ	0,62	0,31	0,16	0,17	0,16	0,26
			m	0,14	0,07	0,03*	0,04	0,03	0,06*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	2,49	1,34	0,44	0,82	0,51	1,09
			σ	0,91	0,59	0,17	0,42	0,19	0,58
			m	0,29	0,19	0,05*	0,13	0,06	0,18
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	2,04	0,81	0,33	0,455	0,355	0,89
			σ	0,50	0,24	0,13	0,15	0,12	0,29
			m	0,16	0,07*	0,04*	0,05*	0,04	0,09*
			P ₂₋₃	ns	a	b	b	ns	c
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	ns	c	b	c	ns	b
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	a	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₄₋₅	ns	a	ns	a	a	ns

Рис. 4.5 і 4.6 показують, що для обстеженого контингенту в цілому серед відносних показників Т-ланки найглибше пригнічені ті, які характеризують функціональний стан Т-лімфоцитів (РБТЛ і Еа-РУЛ). Решта показників виходять за межі значущості, як правило, лише за наявності латентного чи активного запального процесу у нирці, враженій уролітіазом. Звертає на себе увагу загалом вища чутливість індексу d порівняно із індексом t . Абсолютні показники Т-ланки, на відміну від відносних, відхиляються від норми в значно меншій мірі (табл. 4.8), що зумовлено лімфоцитозом, як відносним (105,0-119,5% СН), так і абсолютним (104,1-127,0% СН).

В результаті інтегральний показник в двох групах ліквідаторів не виходить за межі значущості, в двох інших – не нижчий за верхню зону Іа ст. (табл. 4.9), що узгоджується із положенням про низьку інформативність абсолютних показників, на відміну від відносних [205,296].

Таблиця 4.9

Порівняльна характеристика відхилення від норми абсолютних показників Т-клітинної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лімф., Г/л	Е-РУЛ, Г/л	Еа-РУЛ, Г/л	Е _{ТФР} -РУЛ, Г/л	Е _{ТФЧ} - РУЛ, Г/л	РБТЛ на ФГА, Г/л	Σ_5
1.	Уролітіаз асептичний	30	I_D	1,194	1,075	0,828	1,077	1,098	0,969	0,967
			d^2	0,829	0,074	0,199	0,273	0,060	0,009	0,126
			t	0,988	0,998	0,994	0,998	0,998	0,999	0,997
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I_D	1,117	0,896	0,638	0,831	1,000	0,648	0,790
			d^2	0,301	0,141	0,881	0,057	0	1,141	-0,666
			t	0,995	0,996	0,951	0,992	0,999	0,941	0,975
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I_D	1,270	1,264	0,759	1,262	1,244	0,852	0,963
			d^2	1,605	0,911	0,390	0,657	0,372	0,202	0,348
			t	0,976	0,984	0,986	0,988	0,992	0,994	0,989
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I_D	1,041	0,764	0,569	0,700	0,866	0,695	0,754
			d^2	0,037	0,728	1,248	0,861	0,112	0,857	-0,846
			t	0,999	0,978	0,910	0,964	0,996	0,964	0,962

Стан кіллерної ланки імунітету оцінено нами за вмістом Т-кіллерів ($CD8^+$ -лімфоцитів), натуральних кіллерів ($CD16^+$ -лімфоцитів), зумовленою ними природною кіллерною активністю (ПКА) та антигілазалежною цитотоксичністю (АЗЦ), зумовленою К-кіллерами. Перед викладом результатів дослідження кіллерної ланки імунітету підкреслимо коректність застосованих методик, про що свідчить близькість параметрів контрольної групи донорів до таких інших авторів. Так, за даними Комиссаренко С.В. и др. [271], вміст $CD56^+$ -клітин (різновиду НК-лімфоцитів) складає $14,5 \pm 1,32\%$, Бутенко А.К. [97] наводить цифри $12,7 \pm 0,5\%$. За автором методу [140], нормальна ПКА за даних умов інкубації складає $22 \pm 3,4\%$ лізису клітин-мішеней, АЗЦ - $41 \pm 4,5\%$. Комиссаренко С.В. и др. [271] за умов співвідношення клітин-ефекторів і клітин-мішеней 5:1 та часу інкубації 16 годин з використанням радіоактивної мітки отримали величину ПКА $18,2 \pm 1,7\%$, АЗЦ - $29,9 \pm 2,1\%$. Інші автори, застосовувавши радіоізотопний метод, приводять близькі нормативи ПКА: $20,6 \pm 1,7\%$ [209] та $24,3$ ($10-44\%$) [354].

Нами констатовано (табл. 4.10-4.11) зниження у обстежених ліквідаторів вмісту Т-кіллерів ($CD8^+$ -лімфоцитів) до 84-93% СН, НК-клітин ($CD16^+$ -лімфоцитів) до 29,5-47,5% СН. Кількісні зміни НК-клітин поєднуються із суттєвим пригніченням їх активності - до 24-42,5% СН. Функціональна активність К-клітин виявилась зниженою в меншій мірі - до 55-80% СН.

Отримані дані узгоджуються з відомими фактами. Так, у ліквідаторів через 10 років після отримання дози 5-25 сЗв вміст великих грануловмісних лімфоцитів (морфологічного аналога НК-клітин) складав пересічно 57% (відносний) та 47% (абсолютний) норми, ПКА - 81% норми [209].

Стосовно кіллерної ланки в цілому індекс I_D свідчить про дефіцит ІІ ст. в найлегшому випадку, поглиблення його в межах ІІ ст. у випадку обтяження уролітіазу латентним чи активним пієлонефритом. Ремісія супроводжується лише незначним зменшенням дефіциту, в межах ІІ ст. Індекс D_4 теж відображує поглиблення дефіциту в міру обтяження стану від Іа ст. до Іб ст., з наступною стагнацією в фазі ремісії. Разом з тим, індекс T_4 у випадках асептичного уролітіазу свідчить про "слабку", латентного і активного КПП - "середню" вираженість дефіциту кіллерної ланки, яка при досягненні ремісії зменшується, але в межах "середньої".

Обчислення критерію F засвідчує високу вірогідність відхилення від норми індексу D_4 в ліквідаторів усіх груп: з асептичним уролітіазом ($F=4,09$; $p<0,01$); КПП в ф. ремісії ($F=3,48$; $p<0,05$); латентного ($F=6,54$; $p<0,01$) і активного процесу ($F=4,60$; $p<0,01$). Констатовано вірогідність розбіжностей в парах: асептичний уролітіаз - латентний КПП ($F=3,90$; $p<0,01$); асептичний уролітіаз - активний КПП ($F=2,83$; $p<0,05$); так і незначущість розбіжностей в парах: асептичний уролітіаз - ф. ремісії КПП ($F=1,53 < F_{0,95} = 2,63$); латентна ф. - ф. ремісії ($F=0,75$); активна ф. - ф. ремісії ($F=0,78$); латентна фаза - активна фаза ($F=0,37$).

Таблиця 4.10

Порівняльна характеристика кіллерної ланки у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		CD8 ⁺ - лімфоцити, %	CD16 ⁺ - лімфоцити, %	Природна кіллерна активність, %	Антитілазалежна цитотоксичність, %
1.	Донори (контроль)	20	X σ m Cv	24.8 3.6 0.8 0.14	14,9 4,50 1,0 0,30	29,4 10,3 2,3 0,35	32,3 7,7 1,8 0,24
2.	Уролітіаз асептичний	30	X σ m	23.0 3.3 0.6	7,08 3,97 0,72*	12,5 8,1 1,5*	25,7 10,5 1,9*
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X σ m	21.9 3.6 0.8*	5,14 3,82 0,85*	8,8 7,7 1,7*	17,9 10,2 2,3*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X σ m	24.6 3.9 1.2	5,44 4,02 1,27*	9,4 8,1 2,6*	18,5 9,5 3,0*
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X σ m	20.8 3.4 1.1*	4,40 1,51 0,48*	7,0 2,5 0,8*	19,9 9,4 3,0*
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	a
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	a
			P ₂₋₅	ns	b	b	ns
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns
			P ₄₋₅	a	ns	ns	ns

Таблиця 4.11

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми кіллерної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		CD8 ⁺ - лімфоцити	CD16 ⁺ - лімфоцити	Природна кіллерна активність	Антитілазалежна цитотоксичність	Σ ₄
1.	Уролітіаз асептичний	30	I _D d ² t	0,927 0,488 0,992	0,475 2,44 0,707	0,425 1,56 0,738	0,796 1,33 0,973	0,621 -1,206 0,827
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I _D d ² t	0,884 1,233 0,974	0,345 3,65 0,433	0,300 2,25 0,487	0,553 4,24 0,685	0,474 -1,686 0,612
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I _D d ² t	0,992 0,006 0,999	0,365 3,18 0,478	0,320 2,08 0,532	0,573 4,09 0,725	0,508 -1,529 0,655
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I _D d ² t	0,840 2,345 0,935	0,295 4,22 0,322	0,236 2,69 0,339	0,617 3,11 0,803	0,436 -1,758 0,535

Стан В-ланки оцінено за вмістом лімфоцитів, які утворюють розетки за присутності комплементу (ЕАС-РУЛ), зв'язуючись із рецепторами до IgM, лімфоцитів, що експресують CD19-рецептори, та сироватковою концентрацією секретованих потомками останніх - плазмоцитами - імуноглобулінів класів M, G і A, титром неповних гетерофільних антитіл (ТНГАТ) в реакції Coombs, а також утворених внаслідок реакції "антиген - антитіло" за участю комплементу циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різних розмірів.

Виявлено (табл. 4.12, 4.13), що асептичний уролітіаз супроводжується підвищенням вмісту В-лімфоцитів.

Таблиця 4.12

Порівняльна характеристика показників В-клітинної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		ЕАС- РУЛ, %	CD19 ⁺ -Л, %	IgG, мкМ/л	IgA, мкМ/л	IgM, мкМ/л	ЦІК великі, г/л	ЦІК середні, г/л	ЦІК малі, г/л	ТНГАТ
1.	Донори (контроль)	20	X σ m Cv	16,5 3,45 0,8 0,21	20,35 1,8 0,4 0,09	77,3 18,0 4,0 0,23	11,9 2,1 0,4 0,17	1,20 0,20 0,04 0,17	1,46 0,54 0,12 0,37	0,82 0,30 0,07 0,37	1,39 0,51 0,11 0,37	9,2 1,3 0,3 0,15
2.	Уролітіаз асептичний	30	X σ m	19,3 4,2 0,8*	21,5 2,1 0,4*	66,7 10,7 2,0*	13,9 1,9 0,4*	1,39 0,18 0,03*	1,26 0,46 0,08	2,19 0,81 0,14*	4,45 1,65 0,30*	10,6 1,6 0,3*
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X σ m	18,65 4,0 0,9	21,6 2,2 0,5	55,0 15,3 3,3*	15,9 2,7 0,6*	1,59 0,26 0,05*	1,39 0,51 0,11	2,26 0,83 0,18*	4,73 1,75 0,39*	14,0 1,8 0,4*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X σ m	16,0 2,9 0,9	20,2 1,4 0,4	75,3 18,7 6,0	12,3 3,3 1,0	1,26 0,36 0,11	1,19 0,44 0,13	1,91 0,70 0,22*	3,89 1,44 0,45*	9,2 0,9 0,3
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X σ m	18,5 3,9 1,2	21,65 2,1 0,7	48,0 15,3 4,7*	17,2 2,7 0,9*	1,72 0,26 0,08*	1,59 0,58 0,18	2,67 0,98 0,31*	5,56 2,06 0,65*	15,8 2,2 0,7*
			P ₂₋₃	ns	ns	b	b	b	ns	ns	ns	c
			P ₂₋₄	b	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b
			P ₂₋₅	ns	ns	c	b	c	ns	ns	ns	c
			P ₃₋₄	a	a	b	b	b	ns	ns	ns	c
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a
			P ₄₋₅	ns	ns	b	c	b	ns	ns	ns	c

Таблиця 4.13

Порівняльна характеристика відхилення від норми показників В-клітинної ланки імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		ЕАС- РУЛ	CD19 ⁺ - Л	IgG	IgA	IgM	ЦІК великі	ЦІК середні	ЦІК малі	ТНГАТ	Σ ₉
1.	Уролітіаз асептичний	30	I _D d ² t	1,170 0,901 0,985	1,056 3,23 0,989	0,862 0,432 0,989	1,157 1,843 0,977	1,158 2,091 0,975	0,864 0,060 0,996	2,667 9,06 0,696	3,200 15,79 0,572	1,152 3,22 0,966	1,319 1,990 0,890
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I _D d ² t	1,130 0,531 0,991	1,060 3,24 0,987	0,711 1,893 0,908	1,335 8,391 0,857	1,325 8,846 0,855	0,955 0,007 0,999	2,750 9,99 0,675	3,400 18,79 0,531	1,512 24,92 0,534	1,398 2,844 0,793
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I _D d ² t	0,970 0,029 0,999	0,993 0,050 0,999	0,974 0,015 0,999	1,031 0,072 0,998	1,053 0,235 0,997	0,818 0,108 0,994	2,333 5,80 0,783	2,800 10,57 0,663	1,005 0 0,999	1,208 1,353 0,928
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I _D d ² t	1,121 0,460 0,992	1,064 3,68 0,985	0,621 3,255 0,783	1,440 14,48 0,747	1,430 15,49 0,739	1,091 0,027 0,998	3,250 16,51 0,561	4,00 29,35 0,429	1,706 47,29 0,325	1,493 3,712 0,685

При цьому концентрація IgG в середньому на 13,8% нижча, а IgG A і M - на 15,7% і 15,8% вища від відповідних середніх нормативів. Відомо, що імунні комплекси, в яких присутні тільки IgM, лише зв'язуються макрофагами, якщо ж вони утворюються за участю IgG, то швидко поглинаються і руйнуються фагоцитами.

Вміст ЦІК середніх і малих розмірів перевищував СН відповідно у 2,67 і 3,20 раза, що свідчить за те, що вони утворені з участю IgM, позаяк не елімінуються із циркуляції фагоцитами, натомість вміст ЦІК великих розмірів не відрізнявся вірогідно від контрольного.

Обтяження асептичного уролітіазу латентним пієлонефритом супроводжується зменшенням вираженості В-лімфоцитозу, натомість вираженість дизімуноглобулінемії посилюється: рівень IgG далі знижується до 71,1% СН, IgG A і M - далі підвищується відповідно до 133,5% і 132,5% СН, як і ЦІК середніх і малих розмірів (до 275% і 340% СН). Максимальні різносторонні відхилення констатовано у випадках маніфестації калькульозного пієлонефриту.

Натомість затухання запального процесу у враженій нирці супроводжується нормалізацією вмісту В-лімфоцитів. При цьому сходять нанівець дизімуноглобулінемія, тобто нормалізується вміст IgG всіх класів. Разом з тим, вміст ЦІК середніх і малих розмірів, хоч і досягає мінімальних значень, проте все ж перевищує СН відповідно у 2,33 і 2,8 рази. Паттерн титру неповних гетерофільних антитіл близький до паттерну IgM.

Рис. 4.7. Порівняльна характеристика індексів d показників В-ланки імунітету

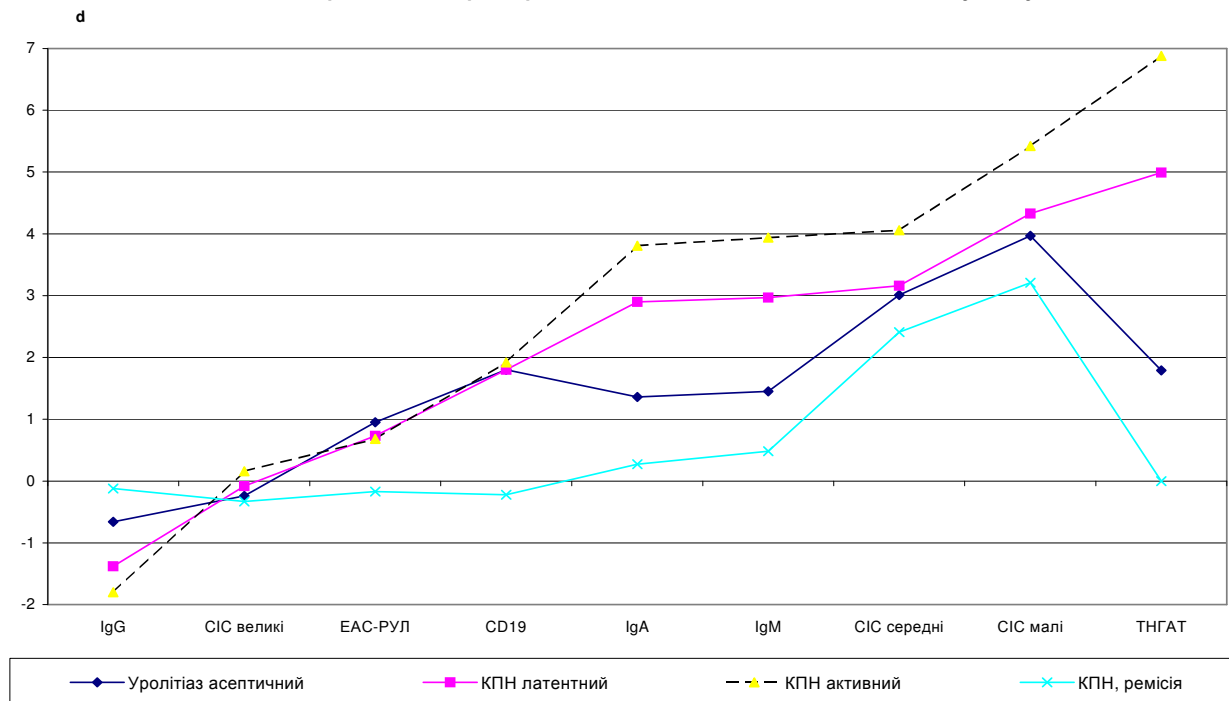
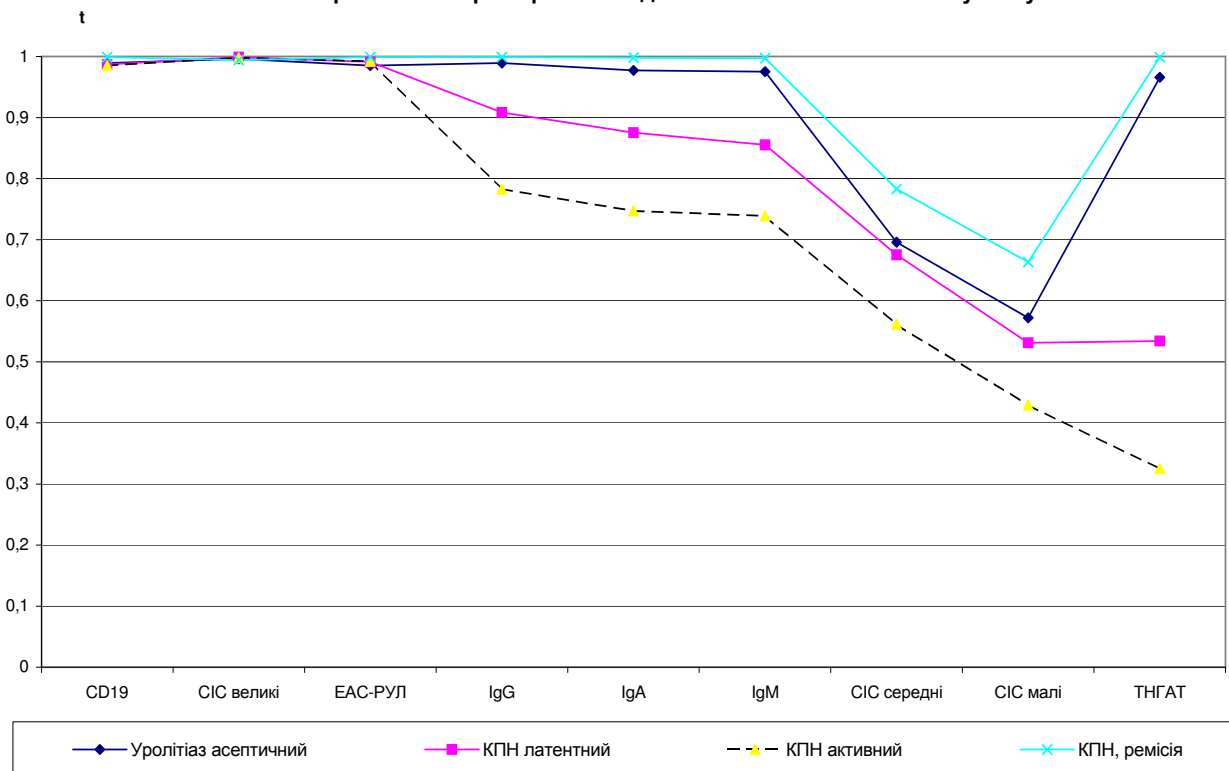


Рис. 4.8. Порівняльна характеристика індексів t показників В-ланки імунітету



На прикладі В-ланки особливо яскраво можна продемонструвати, з одного боку, необхідність враховувати "фізіологічний знак" відхилення показника при обчисленні інтегральних індексів, а з іншого - переваги індекса d над t. Так, рис. 4.7 демонструє, що при використанні індекса d можна унаочнити не тільки фізіологічну вираженість відхилень окремих показників, а й їх скерованість, тоді як індекс t (рис. 4.8) показує лише

вираженість відхилень. При цьому в цілому по контингенту фізіологічно значущими слід би вважати лише відхилення вмісту ЦІК середніх і, особливо, малих розмірів, натомість при використанні індексу d до таких відносяться також рівні IgG A і M, частково - IgG.

Стан В-ланки в цілому за індексом I_D у ліквідаторів з асептичним уролітазом та КПН в фазі ремісії можна кваліфікувати як дисфункцію I ст., хворих на латентний і активний КПН – Іст. з переважанням активізації. За індексом D_9 дисфункція-активація В-ланки у ліквідаторів з асептичним уролітазом кваліфікується як Іб ст. ($F=4,40$; $p<0,01$), з латентним КПН - як Іа ст. ($F=7,10$; $p<0,01$), з активним КПН - як Іб ст. ($F=7,29$; $p<0,01$), тоді як досягнення ремісії запального процесу супроводжується редукцією дисфункції до мінімального рівня – Іа ст. ($F=0,97<F_{0,95}=2,37$). З іншого боку, якщо судити за індексом T_9 , у випадках активної фази КПН має місце "середня" вираженість імунодисфункції, у двох групах - "слабка", в фазі ремісії - "дуже слабка".

Стосовно фаз патологічного процесу найсуттєвіші розбіжності констатовано між асептичним уролітазом і активною ф. КПН ($F=6,46$; $p<0,01$) та латентною ф. КПН ($F=4,59$; $p<0,01$), менш вираженіші - між активною фазою та ф. ремісії ($F=3,69$; $p<0,05$), латентною фазою і активною ($F=3,01$; $p<0,05$) та ф. ремісії ($F=3,31$; $p<0,05$). Натомість розбіжність між станом В-ланки у ліквідаторів з асептичним уролітазом та КПН в ф. ремісії несуттєва ($F=1,40<F_{0,95}=2,20$).

Звичайно, ми не можемо обійти увагою традиційні індекси: співвідношення теофілінрезистентної і теофілінчутливої субпопуляції ($E_{TФР}/E_{TФЧ}$), імунорегуляторний ($IP1 = Th/Ts = CD4^+/CD8^+$), імуноактивний ($IAI = E_a-PUJ/E-PUJ$), а також індекс T/B. За референтного рівня індексу $E_{TФР}/E_{TФЧ}$ $1,64\pm0,11$ величина його у ліквідаторів із асептичним уролітазом склала $1,69\pm0,11$. Розвиток латентного пієлонефриту супроводжується зниженням його до $1,39\pm0,09$ ($p<0,05$ стосовно останніх і $>0,05$ стосовно СН) за рахунок поглиблення дефіциту теофілінрезистентної субпопуляції. Дальше обтяження стану асоціюється із мінімальним рівнем індексу: $1,34\pm0,13$; тоді як ремісія пієлонефриту характеризується його відновленням ($1,60\pm0,13$).

IP1, в принципі, дублює попередній, але з деякими нюансами. У ліквідаторів із асептичним уролітазом констатовано його підвищення до верхньої межі норми ($1,61\pm0,09$ проти $1,43\pm0,09$), що свідчить за відносну гіпосупресію. У осіб в латентній і активній фазах КПН IP1 відхиляється від норми в меншій мірі (до $1,53\pm0,09$ і $1,59\pm0,12$), що зумовлено зниженням рівня гелперів/індукторів, тоді як досягнення ремісії супроводжується його нормалізацією ($1,49\pm0,15$).

IAI констатовано суттєво зниженим у всіх ліквідаторів: при СН $0,55\pm0,03$ у випадках асептичного уролітазу він склав $0,43\pm0,02$, латентного КПН - $0,38\pm0,02$, активного КПН - $0,41\pm0,04$, що, проте, в світлі недавніх даних Паникратова К.Д. и др. [397], теж вельми сприятливо для метафілактики: рівень HLA-DR⁺-лімфоцитів ("активних"), на 21% нижчий, ніж СН, визначає відсутність розвитку післяопераційного гострого пієлонефриту, натомість у дітей з їх доопераційним рівнем, на 32% вищим від СН, розвивались інфекційно-запальні процеси на ґрунті стресорної імуносупресії.

Індекс T/B, за нормального рівня $3,28\pm0,21$, у ліквідаторів із латентним КПН виявився зниженим до $2,42\pm0,15$, а із активним - до $2,22\pm0,16$, що відображує реципрокні зміни Т- і В-ланок під час пієлонефриту, тим вираженіші, чим вираженіший запальний процес. Досягнення клініко-лабораторної ремісії асоціюється із гармонізацією обидвох ланок імунітету, відображенням чого є величина індекса T/B $3,46\pm0,32$. Разом з тим, у випадках асептичного уролітазу він мало відрізнявся від такого при наявності супутнього запального процесу ($2,71\pm0,16$), що можна розцінити в якості фактора ризику.

Отже, у обстеженого контингенту ліквідаторів можна констатувати імунодисфункцію за типом поєднання пригнічення Т- і кіллерної ланок із активізацією В-ланки.

4.3. Інтегральна оцінка імунного статусу

Отримані результати дослідження стану фагоцитарної, Т-, В-, і кіллерної ланок імунітету ліквідаторів з урологічною патологією, сконцентровані у вигляді 6 блоків інтегральних індексів I_D , D і T , відображені на табл. 4.14 та рис. 4.9 і 4.10.

Чітко видно, по-перше, різновекторні зміни окремих ланок імунітету ліквідаторів в цілому: пригнічення фагоцитарної, Т- і кіллерної ланок та активізацію В-ланки, так що має місце імунодисфункція. Це узгоджується із даними більшості авторів. Нагадаємо, що всередині В-ланки констатовано підвищення більшості показників в поєднанні із зниженням рівня IgG, тобто дизімуноглобулінемію.

По-друге, для кожної ланки імунітету характерна чітка градація інтегральних індексів: мінімальні відхилення від норми в ту чи іншу сторону мають місце у ліквідаторів із асептичним уролітазом; обтяження останнього латентним пієлонефритом супроводжується поглибленням імунодисфункції, яка досягає максимальної вираженості у випадках маніфестації запального процесу. Натомість стихання останнього супроводжується зменшенням вираженості імунодисфункції, як правило, до рівня, проміжного між такими при відсутності запалення та його латентним перебігом. Активність же В-ланки досягає мінімального рівня, що, згідно з даними Паникратова К.Д. и др. [397], прогностично вельми сприятливо щодо рецидиву запального процесу. В принципі, виявлена градація не суперечить існуючим положенням.

По-третє, стосовно фагоцитарної і Т-ланок нами показано значно вищу інформативність (більшу адекватність клінічному стану) відносних показників порівняно із абсолютними, що узгоджується із концепцією Лебедева К.А. и Понякиной И.Д. [296] та їх послідовників, і суперечить положенню Передерія В.Г. и др. [400].

По-четверте, індекс D виявився, в цілому, інформативнішим, ніж індекс T, не кажучи вже про індекс I_D . Особливо наглядно це візуалізується на В-ланці і 0-лімфоцитах.

Таблиця 4.14

Порівняльна характеристика відхилення від норми інтегральних індексів імунітету у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

№	Група Показник	I		Уролітіаз Асептичний	Калькульозний пієлонефрит Латентний	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	Калькульозний пієлонефрит, Активна фаза
1.	Фагоцитарна ланка (відносні)	10	I _D D T	0,736 -1,866 0,892	0,697 -2,375 0,817	0,699 -2,115 0,836	0,612 -3,050 0,673
2.	Фагоцитарна ланка (абсолютні)	7	I _D D T	0,785 -0,438 0,991	0,650 -0,760 0,976	0,705 -0,594 0,981	0,493 -1,176 0,896
3.	Лімфоцити загальні	2	I _D D T	1,120 0,675 0,993	1,133 0,713 0,989	1,232 1,189 0,972	1,086 0,550 0,993
4.	Т-клітинна ланка (відносні)	8	I _D D T	0,920 -0,907 0,968	0,817 -1,951 0,784	0,885 -1,238 0,881	0,814 -2,056 0,780
5.	Т-клітинна ланка (абсолютні)	5	I _D D T	0,967 0,126 0,997	0,790 -0,666 0,975	0,963 0,348 0,989	0,754 -0,846 0,962
6.	В-клітинна ланка	9	I _D D T	1,319 1,990 0,890	1,398 2,844 0,793	1,208 1,353 0,928	1,493 3,712 0,685
7.	Кілерна ланка	4	I _D D T	0,621 -1,206 0,827	0,474 -1,686 0,612	0,508 -1,529 0,655	0,436 -1,758 0,535

Примітка. I - кількість врахованих параметрів

Рис. 4.9. Порівняльна характеристика індексів D відхилення від норми окремих ланок імунітету

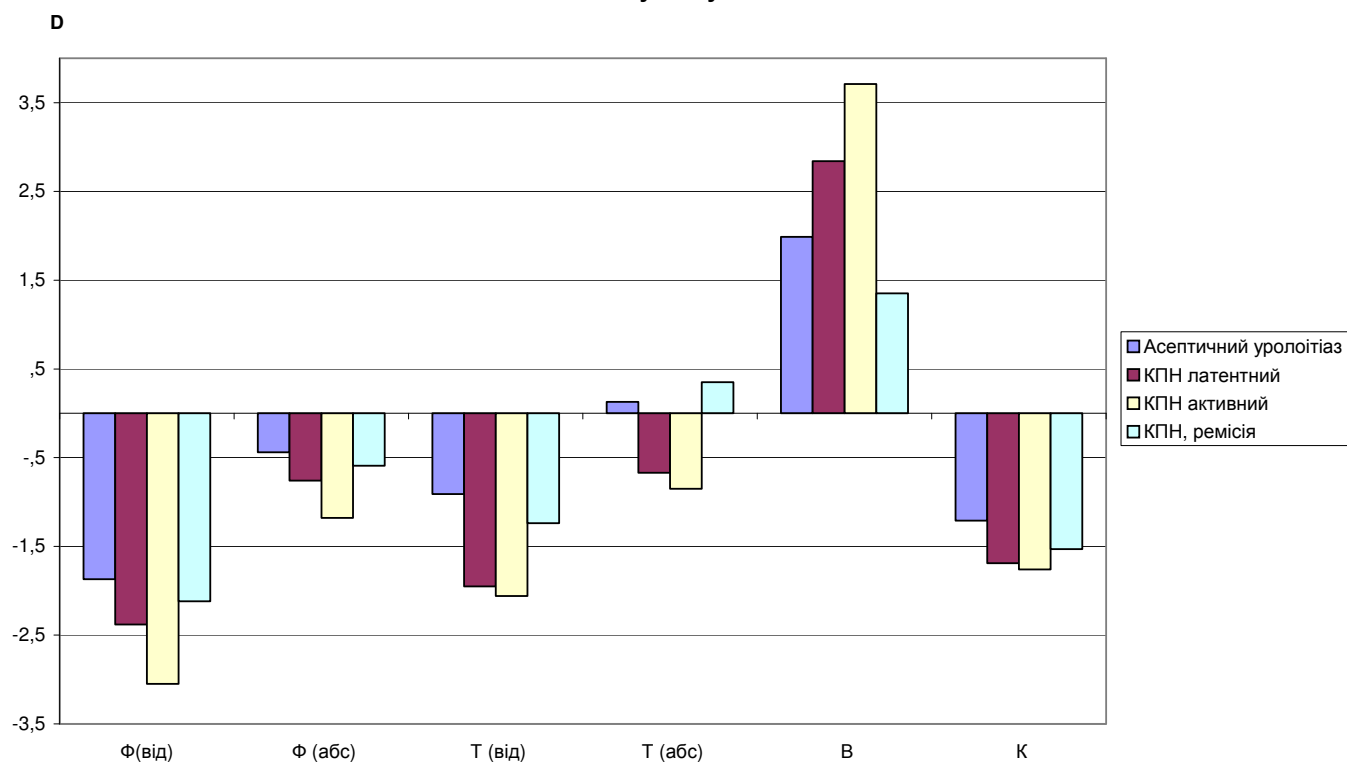
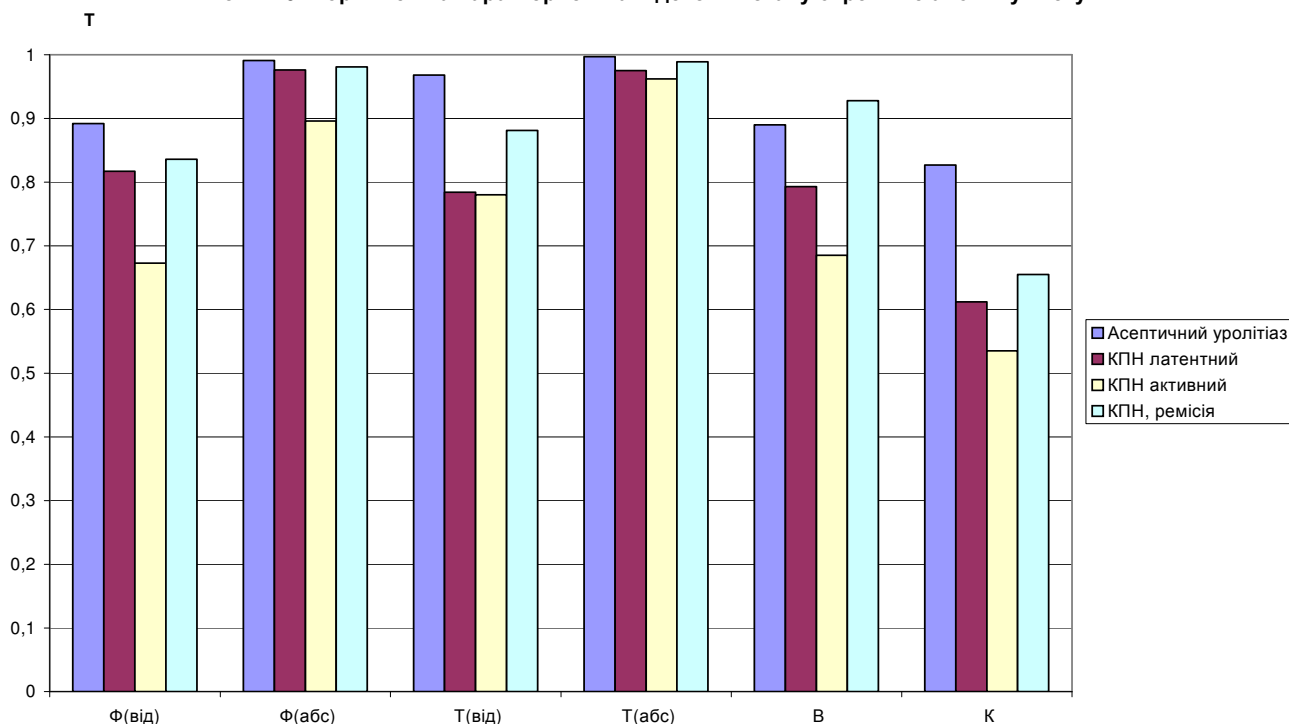


Рис. 4. 10. Порівняльна характеристика індексів Т стану окремих ланок імунітету



Аналіз відхилень від норми окремих імунних показників дав нам підставу вибрати з-поміж 52 визначуваних 8 найлабільніших (табл. 4.15), що відповідає принципу *locus minoris resistentiae*. Вони відображають стан 4 ланок імунітету і окремих механізмів антибактерійного захисту: лізоцим - кисеньнезалежну бактерицидність, ІБЦ - кисеньзалежну; НК-лімфоцити - антитіланезалежну цитотоксичність, в т.ч. стосовно бактерій; Еа-РУЛ, CD3⁺-лімфоцити і РБТЛ на ФГА - функціональний стан Т-ланки, яка теж приймає участь в антибактерійному захисті; фібрoneктин, попри його потенційну опсонічну здатність, в даному випадку виступає в іпостасі інгібітора РБТЛ, а також як маркер нефросклерозу і ЦІК.

Таблиця 4.15

Характеристика найлабільніших параметрів імунного статусу у різних груп ліквідаторів з урологічною патологією

Параметр		ЦІК малі, г/л	Лізоцим, нМ/л	РБТЛ на ФГА, %	CD3 ⁺ - лімфоцити, %	ІБЦ, %	Еа-РУЛ, %	Фібро-нектин, мг/л	CD16 ⁺ -лімфоцити %		
Група		1	2	3	4	5	6	7	8		
Донори	X	1,39	236	65,2	54,5	51,7	29,6	246	14,9		
	Cv	0,371	0,133	0,142	0,090	0,332	0,238	0,391	0,303	D	0
										T	1
Уролітіаз асептичний	X	4,45	169	52,7	51,3	27,2	20,7	557	7,08		
	d ²	15,79	18,92	3,273	1,913	1,337	1,022	5,72	2,440	D	-2,51
	t	0,572	0,623	0,893	0,986	0,847	0,907	0,833	0,707	T	0,783
КПН латентний	X	4,73	141	38,15	47,4	26,4	16,6	592	5,14		
	d ²	18,79	37,84	15,33	9,289	1,423	2,180	7,08	3,650	D	-3,45
	t	0,531	0,281	0,305	0,874	0,829	0,695	0,800	0,433	T	0,546
КПН, фаза ремісії	X	3,89	157	42,0	54,0	23,3	18,1	614	5,44		
	d ²	10,57	26,46	11,27	0,045	1,794	1,706	8,01	3,180	D	-2,81
	t	0,663	0,464	0,464	0,999	0,741	0,789	0,780	0,478	T	0,648
КПН, активна фаза	X	5,56	130	43,1	45,2	19,2	16,1	746	4,40		
	d ²	29,35	46,76	10,23	16,072	2,355	2,351	14,78	4,220	D	-3,97
	t	0,429	0,186	0,515	0,737	0,591	0,659	0,660	0,322	T	0,473

Нарешті, ЦІК малих розмірів відображають активізацію В-ланки, конкретніше - продукцію автоантитіл у складі IgM, які, седиментуючись в тканинах і судинах, чинять пошкоджувальну дію; разом з тим, підвищений рівень ЦІК свідчить за неспроможність фагоцитів вчасно елімінувати їх із циркуляції.

При застосуванні для інтегральної оцінки відібраних показників розбіжності між групами виявляються чіткішими (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Оцінка розбіжностей (за критерієм F) між індексами D₈ імунодисфункції різних груп ліквідаторів з урологічною патологією

Група	Код	1	2	3	4	5
Донори	1		8,07 ^b	12,1 ^b	4,94 ^b	9,85 ^b
Асептичний уролітіаз	2	2,96		7,18 ^b	1,22	7,23 ^b
Латентний КПН	3	3,12	2,96		2,50 ^a	2,41 ^a
КПН, фаза ремісії	4	3,45	2,25	2,40		3,00 ^a
Активний КПН	5	3,45	3,12	2,40	2,85	

Примітка. Над діагоналлю актуальні величини F та їх значущість (a<0,05; b<0,01), під діагоналлю - табличні величини F_{0,95} чи F_{0,99} відповідно.

Такий підхід до певної міри реабілітує інформативність індекса T₈, згідно з яким імунодисфункція у ліквідаторів із асептичним уролітіазом може бути кваліфікована як "слабка" і така, що не опускається за критичну межу значущості (0,734). Латентний КПН супроводжується "середньою" імунодисфункцією, а рецидив гострого запалення на фоні уролітіазу - "відчутною" імунодисфункцією. Досягнення ремісії процесу асоціюється із редукцією імунодисфункції до рівня "середньої".

Отже, на основі аналізу і синтезу власних і літературних даних ми можемо стверджувати, що підтримання певного рівня імунітету дає змогу ліквідаторам, хворим на односторонній уролітіаз, стримувати розвиток опортуністичної інфекції у враженій нирці. У випадках глибшої депресії імунітету розвивається, залежно від її вираженості, латентний або активний односторонній калькульозний пієлонефрит. Зменшення вираженості імунодисфункції (спонтанне чи індуковане лікуванням) сприяє затуханню запального процесу з переходом його в латентний чи в фазу ремісії. Проте зберігається імунодисфункція, спричинена факторами чорнобильської катастрофи.

4.4. Гемостаз

Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінено за вмістом в крові тромбоцитів, їх адгезивністю, швидкістю агрегації. I фазу коагуляційного гемостазу (тромбопластиноутворення) оцінено за активованим каоліном часом рекальцифікації плазми (КЧРП), II фазу (тромбіноутворення) - за протромбіновим індексом, III фазу (фібриноутворення) - за вмістом в плазмі фібриногена А та фібриногена Б - розчинних комплексів фібрин-мономера з фібриногеном А (β-нафтоловий тест). IV фазу (посткоагуляційну) - за вмістом розчинних комплексів фібрин-мономера з продуктами розщеплення фібриногену/фібрину плазміном і фібрином (етаноловий тест).

Таблиця 4.17

Порівняльна характеристика показників гемостазу у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Tr, Г/л	ШАТ, %	АТ, %	КЧРП, с	ПІ, %	Фа, мкМ/л	Фб, бали	ЕТ, бали	ТПГ, хв	ЗФА, %	Нт, %
Група	n												
Донори (контроль)	20	X	250	74	23,1	60,1	97,5	8,97	1,00	1,00	5,3	13,9	43,9
		σ	56	17	7,4	16,9	11,1	3,27	0,32	0,30	1,0	4,4	5,4
		m	13	4	1,7	3,8	2,5	0,74	0,07	0,07	0,2	1,0	1,2
		Cv	0,226	0,23	0,32	0,282	0,114	0,354	0,323	0,31	0,19	0,32	0,12
		a	1,16	1,15	0,82	0,93	2,31	0,72	0,82	0,86	1,38	0,82	1,34
Уролітіаз асептичний	30	X	293	106	28,3	75,8	93,0	8,67	1,72	1,62	6,0	18,2	49,5
		σ	66	24	9,0	21,5	9,4	2,74	0,65	0,49	1,8	5,8	5,2
		m	12	4*	1,6*	3,9*	1,7	0,50	0,12*	0,09*	0,3	1,0*	0,9*
Калькульозний пієлонефрит	20	X	264	108	22,4	78,4	89,9	9,59	2,00	2,05	7,5	10,1	46,9
		σ	65	25	7,1	22,8	11,4	3,83	0,33	0,52	3,2	3,2	5,4
		m	14	5*	1,6	5,1*	2,5*	0,85	0,07*	0,12*	0,7*	0,7*	1,2
Латентний	10	X	293	111	38,1	75,5	97,1	7,79	1,80	1,70	7,8	30,6	45,8
		σ	66	25	12,1	19,6	9,3	2,83	0,63	0,48	2,2	9,9	7,3
		m	21	8*	3,8*	6,2*	2,9	0,88	0,20*	0,15*	0,7*	3,1*	2,3
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	281	123	32,6	75,0	89,3	8,53	1,67	1,56	7,2	23,5	46,6
		σ	52	28	10,4	24,4	12,3	3,74	0,71	0,53	2,8	7,7	6,8
		m	16	9*	3,3*	7,7	3,9	1,18	0,22*	0,17*	0,9*	2,4*	2,1
		P ₂₋₃	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	b	ns	c	ns
		P ₂₋₄	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns	a	c	ns
		P ₂₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₃₋₄	ns	ns	c	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	ns
		P ₃₋₅	ns	ns	b	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	ns
		P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Про активність антикоагулянтної системи судили за загальною фібринолітичною активністю та толерантністю плазми до гепарину (ТПГ). В якості допоміжного показника в систему тестів включено гематокрит. Розраховувалися інтегральні індекси коагуляції (на основі 9 показників), антикоагуляції (на основі 2 показників), а також індекс тромбофілії як алгебраїчна сума коагуляційних і антикоагуляційних параметрів.

Нами виявлено (табл. 4.17, 4.18), що для ліквідаторів в цілому, за нормального вмісту тромбоцитів (105,6-117,2% СН), характерне посилення їх адгезивності на 23-65% (за винятком осіб із латентним КПН) і пришвидшення їх агрегації на 43,2-66,2%, пов'язане, очевидно, із гіперфібронекемією, як це показано Пинелісом В.Г. и др. [409]. Активация тромбоцитарно-судинного гемостазу поєднується із уповільненням тромбопластиноутворення на 24,8-30,4% та тромбіноутворення в трьох групах на 4,6-8,4%, за винятком цілком нормального пересічного рівня у ліквідаторів із КПН у фазі ремісії. Натомість у останніх концентрація фібриногена А виявилася зниженою на 14,2% стосовно СН, тоді як в інших групах складала 95,1-106,9% СН.

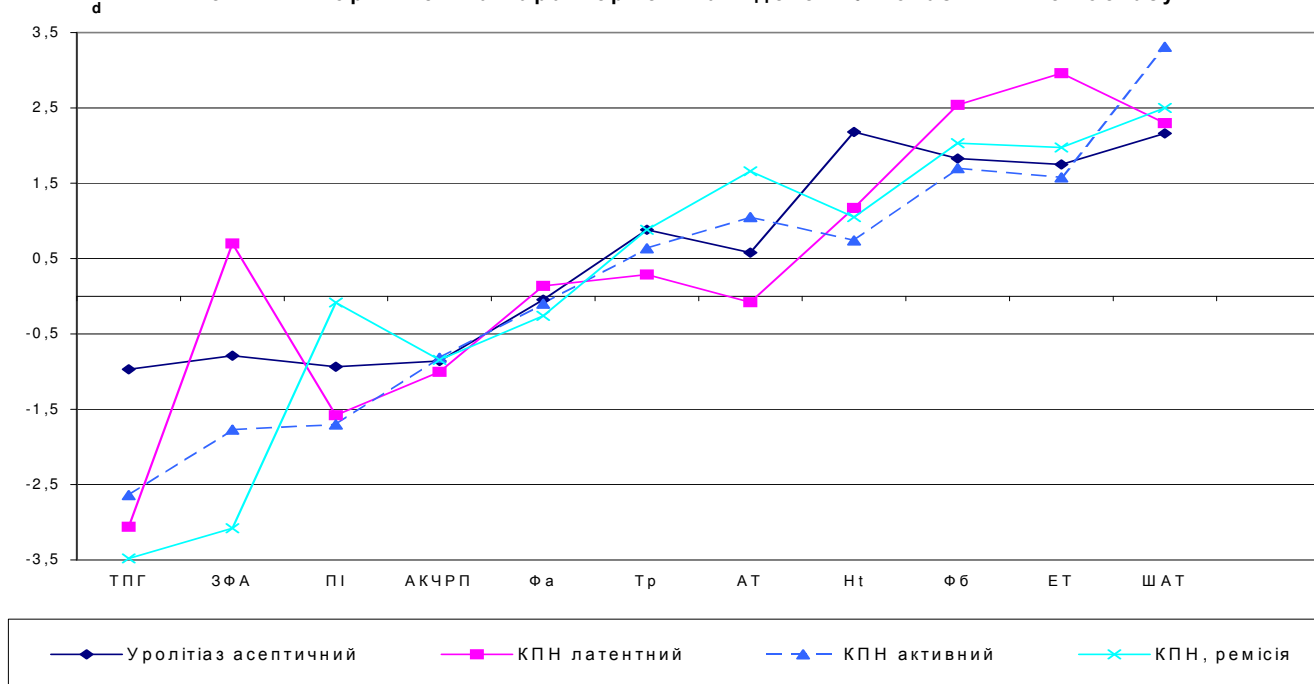
Таблиця 4.18

Порівняльна характеристика відхилень від норми показників гемостазу у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Tr	КЧРП	ПІ	Фа	Фб	ЕТ	ШАТ	АТ	Нт	ТПГ	ЗФА	Σ_9	Σ_2	Σ_{11}
Група	(n)															
Уролітіаз асептичний	30	I_D d^2	1,17 0,78	1,26 0,74	0,95 0,88	0,98 0,00	1,72 3,34	1,62 3,06	1,43 4,67	1,23 0,33	1,13 4,76	1,13 0,95	1,31 0,63	+1,30	-0,89	+1,11
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I_D d^2	1,06 0,08	1,30 1,01	0,92 2,49	1,07 0,02	2,00 6,44	2,05 8,77	1,46 5,29	0,97 0,01	1,07 1,37	1,41 9,36	0,73 0,49	+1,47	-2,22	+0,93
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I_D d^2	1,17 0,78	1,26 0,71	1,00 0,01	0,87 0,07	1,80 4,13	1,70 3,90	1,50 6,25	1,65 2,77	1,04 0,55	1,47 12,1	2,20 9,48	+1,40	-3,28	-0,60
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I_D d^2	1,12 0,41	1,25 0,67	0,92 2,90	0,95 0,01	1,67 2,89	1,56 2,49	1,66 11,0	1,41 1,11	1,06 1,11	1,36 6,98	1,69 3,13	+1,31	-2,25	+0,69

Більш адекватна оцінка відхилень гемостазіологічних показників з допомогою індексу d свідчить (рис. 4.11), що уповільнення І фази у всіх групах лежить на межі між незначним і значним, там же знаходиться показник ІІ фази ліквідаторів з асептичним уролітіазом, тоді як латентний і активний КПН супроводжуються значним уповільненням тромбіноутворення, яке цілком нормалізується у фазі ремісії.

Рис. 4.11. Порівняльна характеристика індексів d показників гемостазу



Практично не відхиляються від середини зони норми індекси d фібриногену А усіх груп, а такі вмісту тромбоцитів зміщені до її верхньої межі. Натомість обидва паракоагуляційні тести відхилені значно (у трьох

групах) чи виражено (у випадках латентного КПН). Як виражене чи дуже виражене (у випадках активного КПН) може бути оцінене пришивидження агрегації тромбоцитів.

Позитивний (2 бали) β -нафтоловий тест на наявність фібриногену Б констатовано у 63% ліквідаторів, ще у 9% тест виявився вираженим (3 бали), і лише у 28% - від'ємним (1 бал). Суттєвих розбіжностей між групами не виявлено, пересічні величини тесту склали 1,67-2,00 бала.

Відомо, що β -нафтоловий тест виявляє, окрім фібриногену Б, також ЦК і фібрoneктин, вміст яких, як показано в підрозділі 4.1, суттєво підвищений в усіх групах ліквідаторів. До слова, серед речовин, об'єднаних терміном "молекули середньої маси", рівень яких в даного контингенту підвищений в 2-3 рази, знаходяться також поліпептидні β -ланцюги, які відщеплюються від фібриногену під дією тромбіну.

Більш специфічним вважається етаноловий тест, який виявляє розчинні комплекси фібрин-мономера з продуктами розщеплення фібриногена/фібрину плазміном і тромбіном. Позитивний етаноловий тест вважається критерієм дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові, що супроводжується активацією фібринолізу [81,151]. Частість негативного етанолового тесту в цілому виявилася аналогічною із β -нафтоловим - 28%, разом з тим, різко виражена реакція констатована в єдиному випадку, тому пересічні величини склали 1,56-2,05 бала.

Толерантність плазми до гепарину як тест на антикоагуляційну (передовсім антитромбінову) активність крові виявилася зниженою в цілому по контингенту, причому мінімально - у осіб із асептичним уролітіазом, в значній мірі - у решти (рис. 4.11). Активація антикоагуляції супроводжується підвищенням загальної фібринолітичної активності у хворих на асептичний уролітіаз на 31%, на активний КПН - на 69%, КПН в ф. ремісії - на 120%, натомість у осіб із латентним КПН вона виявилася зниженою на 27%.

Гематокрит, попри те, що склав пересічно всього 104,3-112,8% СН, внаслідок високого коефіцієнта вагомості (2,12) виявився у ліквідаторів із асептичним уролітіазом підвищеним виражено ($d = 2,18$), у хворих на КПН в латентній фазі - значно ($d = 1,17$ і $1,05$), натомість фаза ремісії КПН супроводжувалася його нормальним рівнем ($d = 0,74$). В останньому випадку знайдено пряму кореляцію із протромбіновим індексом (0,848), у хворих на КПН - обернену із фібриногеном А (-0,545 і -0,437).

Отже, гемостазіологічна ситуація у нашого контингенту така: активація судинно-тромбоцитарного гемостазу, гальмування I і II фаз коагуляційного гемостазу, відсутність суттєвих відхилень III фази, активація антикоагуляції і фібринолізу, підвищення вмісту фібрин-мономерних комплексів і продуктів деградації фібрину. Саме така контеляція характерна для хронічного дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (або "хронічного патологічного внутрішньосудинного мікрозсідання" за Бокаревым И.Н. [74]): поєднання гіперкоагуляції за одними тестами із гіпо- чи нормокоагуляцією - за іншими [151].

Констатована різновекторність і різновираженість відхилень від норми досліджених показників гемостазу робить вкрай необхідною його інтегральну кількісну оцінку. Вперше це було здійснено Грицюком А.И. [151] шляхом обчислення індексу тромбофілії.

Використавши цей методологічний підхід і модифікувавши його, ми розрахували інтегральні індекси прокоагуляції (D_9), антикоагуляції (D_2) і тромбофілії (D_{11}) як алгебраїчну суму обидвох попередніх (табл. 4.18, рис. 4.12). Констатовано, що для ліквідаторів в цілому характерна незначна активація прокоагулянтної ланки гемостазу за відсутності суттєвих розбіжностей між фазами процесу ($D_9=1,30 \pm 1,47$; $F=0,90 \pm 1,89$; $p>0,05$). Натомість одночасна активація антикоагулянтної ланки виявлена мінімальною, але значущою за умов асептичного уролітіазу ($D_2=-0,89$; $F=4,65$; $p<0,05$), вираженішою в латентній ($D_2=-2,21$; $F=24,0$; $p<0,01$) та активній ($D_2=-2,25$; $F=16,3$; $p<0,01$) фазах КПН, максимальною - в ф. ремісії КПН ($D_2=-3,29$; $F=34,7$; $p<0,01$). Розбіжності за D_2 між асептичним уролітіазом і КПН в різних фазах високовірогідні ($F=15,6 \pm 36,5$; $p<0,01$). Сказане стосується також розбіжностей між ф. ремісії, з одного боку, та латентної ($F=18,9$; $p<0,01$) і активної ($F=13,5$; $p<0,01$) - з іншого. Натомість розбіжність між станами антикоагулянтної ланки в латентній і активній фазах практично відсутня ($F=0,44$). Максимальна вираженість тромбофілії (гіперкоагулябельності) має місце при відсутності пієлонефриту (+1,12), зменшується в процесі розвитку латентного (+0,93) і активного (+0,69) запалення і реверсується у гіпокоагулябельність (-0,60) при досягненні ремісії.

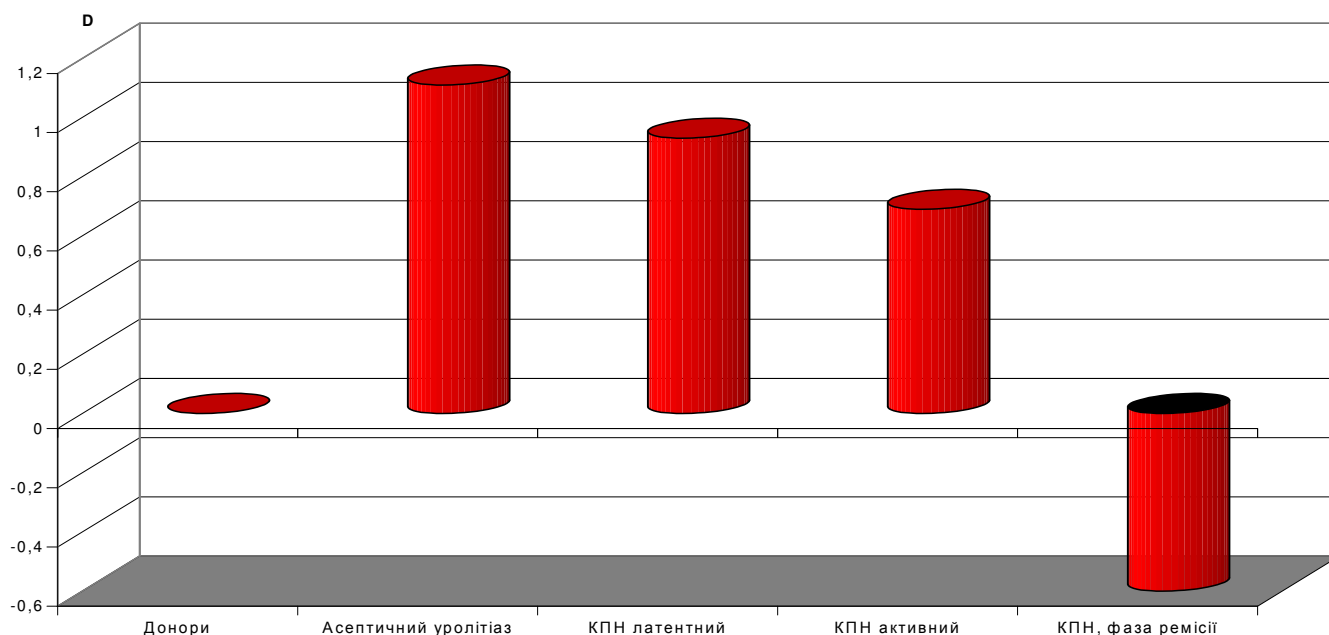
Позаяк гальмування тромбіну можливе не лише комплексом гепарин-антитромбін III, а й антипротеїназами, котрі входять до складу α -глобулінів сироватки, нами проаналізовано зв'язки вмісту останніх із показниками гемостазу.

Виявлено (табл. 4.19), що у ліквідаторів в цілому рівень α_2 -глобулінів перевищує СН на 1/4-1/3, а α_1 -глобулінів - приблизно вдвічі, при відсутності міжгрупових розбіжностей. Це асоціюється із суттєвим підвищенням загальної антипротеазної активності (ЗАПА) плазми, мінімально вираженим за відсутності пієлонефриту чи його ремісії, максимально - за наявності латентного і, особливо, активного запального процесу. Кореляційний аналіз показав наявність у випадках асептичного уролітіазу помірних інверсних зв'язків між часом гепаринотолерантного тесту та вмістом α_1 -глобулінів (-0,383) і α_2 -глобулінів (-0,3). Аналогічна ситуація виявлена в фазі ремісії КПН ($r = -0,346$ і -0,32). При цьому виникають також прямі зв'язки із паракоагуляційними тестами: β -нафтоловим (0,803 і 0,403) і етаноловим (0,742 і 0,55).

Натомість за умов латентного запального процесу характер зв'язків реверсується і вони посилюються ($r = 0,572$ і 0,509), при цьому мають місце аналогічні за силою зворотні зв'язки із вмістом фібриногену А ($r = -0,545$ і -0,526). Проте в активній фазі КПН цілком зникають зв'язки з ТПГ, зате появляются із фібриногеном А (-0,492 і -0,386) і ЕТ (0,304 і 0,456). Отже, при відсутності запального процесу α -гіперглобулінемія асоціюється із ослабленням антикоагуляції, яке реалізується, слід гадати, через порушення α_1 -кислим глікопротеїном взаємодії гепарину із антитромбіном III, з одного боку, та посиленням коагуляції шляхом стимуляції α_2 -макроглобуліном

макрофагів до вивільнення ними фактора активації тромбоцитів [715]. В фазі ремісії і активного процесу, окрім того, має місце, очевидно, гальмування плазміна α_2 -макрोगлобуліном і α_1 -інгібітором. Натомість за умов латентного запалення α -глобуліни виступають в ролі антикоагулянтів, очевидно, інгібуючи тромбін.

Рис. 4.12. Порівняльна характеристика тромбофілії



Таблиця 4. 19

Порівняльна характеристика показників білкового обміну у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Заг. білок, г/л	Альб. г/л	Глоб. г/л	α_1 , г/л	α_1 , %	α_2 , г/л	α_2 , %	β , г/л	β , %	γ , г/л	ЗАПА, г/л
Група	(n)												
Донори (контроль)	20	X	75,0	41,9	33,2	2,93	3,9	6,60	8,8	9,75	13,0	13,88	2,08
		m	1,5	1,6	1,5	0,14	0,2	0,29	0,35	0,57	0,6	1,08	0,08
Уролітіаз асептичний	30	X	77,7	39,2	38,5	5,82	7,5	9,43	12,2	10,82	13,9	14,16	2,28
		m	1,3	1,2	1,2*	0,25*	0,3*	0,42*	0,5*	0,60	0,5	0,77	0,04*
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	73,2	37,6	35,6	5,69	7,8	8,19	11,2	11,12	15,2	12,97	2,52
		m	1,1	1,8	1,8	0,44*	0,6*	0,48*	0,7*	0,67	0,8	1,12	0,08*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	69,0	35,7	33,3	5,52	8,0	8,03	11,7	10,06	14,5	9,73	2,14
		m	1,2*	1,95*	1,8	0,30*	0,4*	0,43*	0,7*	1,05	1,3	0,98*	0,11
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	70,4	40,5	29,9	5,78	8,3	7,74	11,1	8,65	12,3	8,08	2,67
		m	1,5*	1,3	1,4	0,42*	0,7*	0,23*	0,35*	0,57	0,8	1,19*	0,11*
		P ₂₋₃	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b
		P ₂₋₄	c	ns	a	ns	ns	a	ns	ns	ns	b	ns
		P ₂₋₅	b	ns	c	ns	ns	b	ns	a	ns	c	b
		P ₃₋₄	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a	b
		P ₃₋₅	ns	ns	a	ns	ns	ns	ns	b	a	b	ns
		P ₄₋₅	ns	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b

У світлі викладеного констатована у ліквідаторів гіперфібронекемія може бути інтерпретована як компенсаторно-захисна реакція на тромбофілію, скерована на мінімізацію патологічного внутрішньосудинного зсідання шляхом: 1) стимуляції фібринолізу через макрофаги; 2) елімінації через них же прокоагулянтів, активізованих тромбоцитів, ПДФ, фібрин-мономера; 3) підтримання розчинності останнього через надання молекулам сферичності. Разом з тим, як і всяка реакція такого роду, вона має негативні моменти, зокрема пригнічення РБТЛ та фагоцитарної активності.

РОЗДІЛ 5

СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ У УРОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ, НЕ ПІДЛЕГЛИХ ДІЇ ЧИННИКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС

З метою вивчення можливої ролі факторів катастрофи у виявленні у ліквідаторів відхилення від норми низки параметрів захисних систем нами проведено їх порівняння з контролем, яким служили чоловіки аналогічного віку з аналогічними патологічними станами, але не підлеглі дії чинників аварії. При цьому було враховано досвід попереднього аналізу - брались до уваги лише інформативні параметри.

5.1. Фагоцитарна ланка імунітету

При порівнянні відносних показників фагоцитарної ланки двох категорій хворих (табл. 5.1) виявлено, що за умов асептичного уролітіазу у ліквідаторів індекс киллінгу на 14% ($p < 0,05$) нижчий від такого у контрольних хворих, індекс бактерицидності - на 17% ($p < 0,05$), натомість рівень фібрoneктину - на 69% ($p < 0,001$) вищий. Розбіжності між решти параметрами несуттєві.

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика відносних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Нейт. %	МіФІ, %	МЧ, б/ф	ІК, %	ІБЦ, %	Мон., %	МаФІ, %	Лізоц., нМ/л	Комп., СН ₅₀	ФН, мг/л
1.	Донори (контроль)	20	X	57,8	76,1	6,1	68,0	51,7	5,5	53,5	236	60,1	246
			σ	8,1	11,4	1,4	18,6	17,1	3,0	12,8	31	13,3	96
			m	1,8	2,5	0,3	4,2	3,8	0,7	2,9	7	3,0	21
			Cv	0,140	0,149	0,226	0,274	0,332	0,555	0,240	0,133	0,222	0,391
2.	Уролітіаз асептичний	14	X	60,8	62,6	7,4	52,1	32,8	2,9	62,8	178	45,9	330
			σ	5,9	6,7	1,5	19,9	7,9	1,9	10,3	13	18,2	51
			m	1,6	1,8*	0,4*	2,7*	2,1*	0,5*	2,8*	3,5*	4,8*	20
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	X	57,4	58,7	6,85	44,0	25,9	2,8	57,8	161	42,9	580
			σ	6,9	8,0	1,3	7,5	5,7	1,5	13,8	26	18,3	257
			m	1,4	1,6*	0,3	1,5*	1,1*	0,3*	2,7	5*	3,6*	50*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	X	54,7	68,1	6,8	45,3	30,1	4,0	57,9	177	47,2	540
			σ	7,6	8,8	1,5	13,7	7,9	2,1	19,6	16	23,1	255
			m	1,8	2,1*	0,4	3,2*	1,9*	0,5	4,6	4*	5,4*	60*
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	X	56,4	50,0	6,0	41,7	21,1	2,9	58,3	147	44,9	629
			σ	9,3	7,3	1,6	9,7	6,4	1,7	13,5	27	21,8	251
			m	1,8	1,4*	0,3	1,8*	1,2*	0,3*	2,6	5*	4,1*	47*
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	a	b	ns	ns	a	ns	c
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b
			P ₂₋₅	ns	c	c	b	b	ns	ns	c	ns	c
			P ₃₋₄	ns	b	ns	ns	ns	a	ns	a	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	c	ns	ns	b	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₄₋₅	ns	c	ns	ns	c	ns	ns	c	ns	ns

Продовження таблиці 5.1

№	Показник Група	n		FcIgGR ⁺ - нейтрофілі, %	C _{3b} R ⁺ - нейтрофілі, %	МПО, од.	ЛКТ, од.	НСТТс, %	НСТТа, %
1.	Донори (контроль)	20	X	82,1	69,0	2,61	1,67	9,7	40,0
			σ	7,1	8,5	0,9	0,13	5,4	4,5
			m	1,6	1,9	0,02	0,03	1,2	1,0
			Cv	0,090	0,123	0,034	0,080	0,553	0,112
2.	Уролітіаз асептичний	14	X	74,0	56,7	2,46	1,46	10,6	39,9
			σ	4,5	5,6	0,07	0,09	4,7	1,7
			m	1,2*	1,5*	0,02*	0,02*	1,2	0,4
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	X	71,2	53,6	2,42	1,41	14,6	38,4
			σ	5,6	6,5	0,09	0,10	8,2	3,1
			m	1,1*	1,3*	0,02*	0,02*	1,6*	0,6
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	X	77,2	61,7	2,52	1,54	10,5	39,9
			σ	5,4	7,9	0,10	0,14	3,7	1,4
			m	1,3	1,9*	0,02*	0,03*	0,9	0,3
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	X	64,7	47,2	2,33	1,32	26,1	34,1
			σ	6,5	4,2	0,08	0,05	18,3	7,1
			m	1,2*	0,8*	0,01*	0,01*	3,5*	1,3*

		P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	a
		P ₂₋₄	ns	a	ns	a	ns	ns
		P ₂₋₅	c	c	c	c	c	c
		P ₃₋₄	b	b	b	b	a	a
		P ₃₋₅	b	c	c	c	b	c
		P ₄₋₅	c	c	c	c	c	c

Примітки: 1. X - середня величина, σ - стандартне відхилення, m - стандартна похибка, Cv - коефіцієнт варіації.

2. Показники, вірогідно відмінні від контрольних, позначені *.

3. Буквами позначена вірогідність розбіжностей між груповими показниками (ns - невірогідно; a - p < 0,05; b - p < 0,01; c - p < 0,001).

В цілому в контрольній групі хворих на асептичний уролітіаз теж має місце пригнічення фагоцитарної ланки імунітету (табл. 5.2), але міра його складає лише 76% такої у ліквідаторів, сягаючи рівня Іа ст., проти депресії Іб ст. у останніх.

Аналогічна різниця між індексами D₁₀ (25%) виявлена між хворими на КПН в ф. ремісії. При цьому для індексу килінгу вона складає 20,5%, індексу бактерицидності - 23%, активності лізоциму - 11% (p<0,05).

В латентній фазі КПН вірогідні розбіжності виявлено лише за активністю лізоциму: вона у ліквідаторів нижча від контрольної на 12% (p<0,01). Депресія ланки в цілому за даних умов складає в контрольних хворих 87% такої у ліквідаторів, при цьому індекс D₁₀ перебуває в середній зоні Іб ст., тоді як в останніх - на межі між Іб і Іа ст.

Таблиця 5.2

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми відносних показників фагоцитарної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Нейт.	МіФІ	МЧ	ІК	ІБЦ	Мон.	МаФІ	Лізоц.	Комп.	ФН	Σ ₁₀
1.	Уролітіаз асептичний	14	I _D d ²	1,052 0,512	0,823 4,695	1,213 1,280	0,766 0,713	0,634 0,795	0,527 0,174	1,174 0,670	0,754 14,07	0,764 1,686	1,341 0,418	0,819 -1,417
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	I _D d ²	0,993 0,009	0,771 7,800	1,123 0,426	0,647 1,626	0,500 1,482	0,509 0,188	1,080 0,143	0,682 23,53	0,714 2,474	2,358 6,603	0,708 -2,078
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	I _D d ²	0,946 0,547	0,895 1,649	1,115 0,371	0,666 1,455	0,582 1,039	0,727 0,058	1,082 0,150	0,750 14,56	0,785 1,391	2,195 5,116	0,774 -1,590
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	I _D d ²	0,976 0,111	0,657 17,55	0,984 0,008	0,613 1,953	0,408 2,085	0,527 0,174	1,090 0,178	0,623 33,13	0,747 1,932	2,557 8,682	0,663 -2,558

В активній фазі КПН активність лізоциму констатована нижчою теж на 12% (p<0,05), а відмінності мають якісний характер: у ліквідаторів депресія досягає ІІб ст., тоді як в контрольній групі індекс D₁₀ знаходиться в верхній зоні Іа ст., складаючи 84%.

Отже, у ліквідаторів, порівняно із контрольними хворими, в кожній фазі патологічного процесу констатовано глибшу депресію фагоцитарної ланки імунітету, що можна віднести на рахунок чинників аварії.

Як же узгоджуються наші дані із отриманими іншими авторами? Люлько А.В. и др. [408] теж показали, що міра пригнічення фагоцитозу співрозмірна із фазою хронічного пієлонефриту. Так, за контрольного рівня фагоцитарного індексу (у авторів - фагоцитарна активність) 73,6±6,5% та мікробного числа (індексу фагоцитозу) 11,8±0,9, пієлонефрит з латентною фазою супроводжується зниженням їх відповідно до 65,2±6,0% і 7,78±0,72, тобто до 89% і 66% СН. У хворих із активною фазою депресія фагоцитозу поглиблюється до 60,2±5,9% (82% СН) і 6,89±0,75 (58% СН), натомість в фазі ремісії показники наближаються до контрольних - 67,1±6,2% (91% СН) і 7,92±0,66 (67% СН). Разом з тим, автори не виявили суттєвих відхилень активності лізоциму і титру комплемента. Більше того, якщо в латентній фазі активність лізоциму складала 98% СН, то в активній проявляла тенденцію до підвищення (112% СН), а в фазі ремісії - до зниження (93% СН), що суперечить нашим висновкам. Пересічно титр комплемента складав відповідно 102%, 108% і 104% СН. Автори констатували також підвищення бактерицидної активності сироватки у всіх групах хворих у 2,26-2,30 раза, що не узгоджується із даними про нормальний рівень лізоциму та комплемента - головних чинників бактерицидності сироватки.

Більше того, ними відзначено, що "інфекційно-запальний процес в нирках призводить до зниження активності специфічних і неспецифічних захисних факторів. При цьому різко пригнічується активність таких протимікробних факторів лейкоцитів, як мієлопероксидаза, лактоферин, лізоцим. Порушуються інтенсивність фагоцитозу і бактерицидна активність сироватки крові...".

Вельми цікаво порівняти наші результати із даними другої роботи Люлька О.В. та ін. [324], в якій досліджено стан фагоцитозу у хворих урологічного профілю, котрі мешкають у будинках з підвищеним радіаційним фоном, зумовленим радоном. За контрольного рівня фагоцитарного індексу $58 \pm 3,1\%$ і фагоцитарного числа $6 \pm 0,4$ середні показники різних груп хворих (мешканці старих чи нових будинків, перших чи вищих поверхів) складали відповідно 30,3-40,0% (52-69% СН) та 3,4-3,8 (57-63% СН). Автори відносять виявлені зміни на рахунок хронічних несприятливих впливів радіаційних і нерадіаційних факторів довкілля.

Аль-Шукри С.Х. і др. [26] проведено порівняння показників фагоцитозу у хворих на первинний хронічний пієлонефрит в фазі латентного запалення та вторинний, який ускладнив перебіг сечокам'яної хвороби. Показано, що величини лізосомально-катіонного (ЛК) тесту не відрізняються від контрольних (101% і 97%), тоді як тест з нітросинім тетразолієм (НСТ) виявився зниженим: в базальних умовах - відповідно до 8% і 38%, після стимуляції зимозаном - до 68,5% і 81,5% контрольного рівня.

В іншій роботі Аль-Шукри С.Х. і др. [25] у хворих на хронічний пієлонефрит латентного перебігу, який у 69,6% випадків поєднувався із сечокам'яною хворобою, оцінюючи фагоцитоз НСТ- та ЛК-тестами, констатували зниження базальних значень НСТ-тесту до 25% контрольного рівня, стимульованих зимозаном - до 78%, натомість ЛК-тест відповідав контролю (97%). Ремісія, досягнена завдяки лікуванню, супроводжувалася сприятливими змінами НСТ-тесту: базальний досягав 58%, стимульований - 90% контрольного рівня, натомість ЛК-тест проявляв тенденцію до дальшого зниження (92%). Звідси виходить, що кисеньозалежні механізми фагоцитозу вельми лабільні, тоді як кисеньнезалежні - мало змінюються в різних фазах хронічного пієлонефриту, що не узгоджується з нашими висновками.

Пулатов А.Т. [431] серед дітей із хронічним калькульозним пієлонефритом виявив зниження активності комплемента сироватки у 70%. При цьому її бактерицидна активність склала 84% від контрольної, рівень лізоциму - 90%. Разом з тим, "функціональна активність нейтрофілів крові, виявлена реакцією фагоцитозу, показує, що процент активних нейтрофілів і ступінь активності окремих полінуклеарів у обстежених хворих не відрізняється від таких у практично здорових дітей" (с. 52). За рахунок відносного і абсолютного нейтрофілозу у 83% хворих виявляється підвищеним "сумарний фагоцитарний ефект всіх фагоцитів, котрі знаходяться на момент дослідження в кров'яному руслі", під яким автор, очевидно, має на увазі фагоцитарну і/або мікробну ємність за нашою версією. Забавно, що на цій же сторінці читаємо: "Отримані дані доказують, що має місце порушення активності фагоцитів в результаті їх функціонального перенавантаження (тривала антигенна стимуляція і надлишок ЦІК тощо)", що співзвучно з нашими висновками.

Иллек Я.Ю. і др. [224] у дітей 5-14 років з гострим обструктивним пієлонефритом, який розвинувся на тлі вродженого гідронефрозу, констатували зниження фагоцитарного індексу до 68-75% СН, мікробного числа - до 65-79%, НСТ-тесту - до 73-65% СН. Затухання процесу внаслідок лікування супроводжувалося підвищенням активності фагоцитозу до 77-81% СН, його інтенсивності - до 70-81,5% СН, НСТ-тесту - до 82-71% СН. Через 3 міс., з досягненням ремісії, показники фагоцитозу ще більше наближалися до норми: фагоцитарний індекс складав 85,5-87% СН, мікробне число - 79-78% СН, НСТ-тест - 85% СН.

В плані нашого викладу цікава робота Паникратова К.Д. і др. [397], в якій автори ретроспективно порівнювали показники фагоцитозу двох груп дітей віком 1-9 років із аномаліями розвитку нирок і верхніх сечових шляхів, підданих операції. Виявилось, що за контрольного рівня фагоцитарного (мікробного) числа $6,57 \pm 0,75$ пересічний початковий рівень його у дітей, у котрих розвинулися післяопераційні гнійно-запальні ускладнення, складав $5,26 \pm 0,25$ (80% СН), тоді як гладкому післяопераційному періоду передував ще нижчий рівень інтенсивності фагоцитозу - $4,90 \pm 0,19$ (75% СН). Розбіжностей між фагоцитарними індексами не виявлено: $92,98 \pm 1,57\%$ і $92,41 \pm 1,45\%$ при нормі $95,89 \pm 2,14\%$. Разом з тим, показник функціональних резервів нейтрофілів, розрахований як відношення різниці між показниками активованого і спонтанного НСТ-тесту до останнього, названий індексом нейтрофільної активації, склав в першій групі лише $0,35 \pm 0,06$ (28% СН) проти $0,87 \pm 0,13$ (70% СН) в другій групі, стійкій до опортуністичної інфекції. При цьому показники спонтанного НСТ-тесту склали відповідно 162,5% і 94% СН, а активованого зимозаном - 108% і 76% СН. Скориставшись табличними даними авторів, ми вираховували, що середньгеометричний індекс показників фагоцитозу в групі із гладким перебігом післяопераційного періоду складає 84% СН, натомість випадкам інфекційно-запальних ускладнень, головним чином гострого пієлонефриту, передую активований стан фагоцитарної ланки - 131% СН.

До протилежного висновку дійшли Тарасов Н.И. і др. [522]. За їх даними, інфекційно-запальні ускладнення після операцій з приводу нефролітіазу не розвивалися саме у осіб із початково зниженим функціональним резервом нейтрофілів в НСТ-тесті, який складав $1,06 \pm 0,06$ (81,5% СН), натомість цілком нормальний рівень цього показника ($1,28 \pm 0,10$ або 98% СН) виявився провідником гострого післяопераційного пієлонефриту. Фагоцитарний індекс в обидвох групах вірогідно не відрізнявся від донорського, складаючи стосовно нього відповідно 95% і 108%.

За даними Савицької К.И. і др. [456], серед хворих в активній фазі хронічного калькульозного пієлонефриту активність фагоцитозу знижена у 26%, відсутність повноцінної перетравлюючої здатності нейтрофілів констатовано у 62%, що автори пояснюють як дефектом самих мікрофагів, так і недостатністю опсонізуючої активності, зумовленої дефіцитом комплемента у 66% обстежених.

Неймарк А.И. і др. [374] у мужчин, хворих на хронічний пієлонефрит в фазі активного запалення, констатували пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів за показниками спонтанного і індукованого НСТ-тесту, що проявилось в зниженні першого до 56,8%, а другого - до 56,1% від контрольних величин. Стихання процесу з досягненням ремісії супроводжувалося підвищенням показників НСТ-тесту відповідно до

64,4% і 63,4% та 82,7% і 84,5% контролю залежно від методик терапії. Дриянская В.Е. [191] у хворих на гострий пієлонефрит виявила знижений рівень НСТ-тесту - $12 \pm 1,7\%$, який під впливом імуноотропної терапії зростає до $22 \pm 4\%$. Гострий гестаційний пієлонефрит теж супроводжується зниженням активності і інтенсивності фагоцитозу, зниженням вмісту комплемента і лізоциму [194].

Натомість Мерзляк С.В. [358] у хворих на гострий калькульозний пієлонефрит у післяопераційному періоді констатував цілком нормальні величини фагоцитарного індекса: $81,5 \pm 5,3\%$ і $81,8 \pm 5,6\%$ проти $82,5 \pm 6,25\%$ у донорів, а стихання процесу під впливом лікування супроводжувалося тенденцією до його зниження: $76,3 \pm 4,8\%$ і $80,0 \pm 3,2\%$. В цій же клініці Бачурін В.І. та Хаджихіє Фардін [63] у випадках гострого калькульозного пієлонефриту на основі цукрового діабету виявили пересічний рівень фагоцитарного індексу $80,25\%$, НСТ-тесту (спонтанного?) - 14% . Затихання запалення супроводжувалося підвищенням показників відповідно до $81,6\%$ і 15% на 5-7-добу, тоді як на 14-ту добу після операції фагоцитарний індекс складає пересічно $79,75\%$, НСТ-тест - $25-26,7\%$.

Арбулієв М.Г. і др. [33] у хворих із гострим гнійним пієлонефритом, що розвинувся на тлі сечокам'яної хвороби, виявили зниження фагоцитаного індекса до 80% від контрольного, мікробного числа - до 60% , що в поєднанні із нормальним рівнем лейкоцитів, як резонно відзначають автори, зумовило низьку фагоцитарну ємність і зниження абсолютного фагоцитарного показника (в нашій версії - мікробної ємності). Показник завершеності фагоцитозу був нижчим, ніж в контролі - відповідно $1,1 \pm 0,1$ і $0,87 \pm 0,2$. Пригнічення фагоцитозу поєднувалося із зниженням вмісту комплемента до $75,5\%$ від контролю при збереженні активності лізоциму (94%) та бактерицидної активності сироватки (цифри не наведені). Авторами відзначена кореляція між ступенем активності запального процесу і рівнем фагоцитозу.

5.2. Т-, В- та кіллерна ланки імунітету

3-поміж параметрів Т-ланки (табл. 5.3) за умов асептичного уролітіазу у ліквідаторів має місце вірогідно нижчий відносний вміст субпопуляцій гелперів/індукторів на 9% ($p < 0,05$) і "активних" Т-лімфоцитів на 10% ($p < 0,05$). При цьому міра депресії ланки в цілому за індексом D_8 складає у контрольній групі 77% такої в групі порівняння, але в межах тієї ж Іа ст. (табл. 5.4).

В фазі ремісії КПН різниця між індексами D_8 сягає 33% , знову ж в межах Іа ст. дефіциту. Найбільший внесок - за рахунок глибшого на 18% ($p < 0,01$) пригнічення РБТЛ.

Таблиця 5.3

Порівняльна характеристика відносних показників Т-клітинної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лімф., %	CD3 ⁺ - Л, %	CD4 ⁺ - Л, %	CD8 ⁺ - Л, %	Е-РУЛ, %	Еа- РУЛ, %	Е _{ТФР} - РУЛ, %	Е _{ТФЧ} - РУЛ, %	РБТЛ на ФГА, %
1.	Донори (контроль)	20	X	33,9	54,5	35,5	24,8	54,1	29,6	33,2	20,9	65,2
			σ	6,2	4,9	7,1	3,6	7,8	7,1	6,5	5,0	9,3
			m	1,4	1,1	1,6	0,8	1,7	1,6	1,5	1,1	2,1
			Cv	0,18	0,09	0,20	0,14	0,14	0,24	0,20	0,24	0,14
2.	Уролітіаз асептичний	14	X	33,9	52,0	39,1	22,5	50,2	22,9	32,1	18,1	53,4
			σ	6,4	3,2	4,1	2,2	4,8	3,4	3,9	2,6	5,3
			m	1,7	0,9	1,1	0,6*	1,3	0,9*	1,1	0,7*	1,4
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	X	36,6	51,9	35,3	23,4	50,0	20,2	30,3	19,6	52,6
			σ	5,2	4,6	7,6	3,8	6,9	3,7	5,4	4,9	6,8
			m	1,0	0,9	1,5	0,7	1,3	0,7*	1,1	1,0	1,3
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	X	36,0	52,4	38,8	22,7	50,8	20,1	32,4	18,3	51,0
			σ	6,7	3,8	4,7	2,9	5,7	4,0	3,9	3,6	5,8
			m	1,6	0,9*	1,1	0,6*	1,3	0,9*	0,9	0,7*	1,4
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	X	37,4	51,4	33,5	24,0	49,3	18,2	28,7	20,6	48,5
			σ	7,8	4,6	7,5	3,2	6,9	4,4	6,3	4,2	7,9
			m	1,5	0,9*	1,4	0,6	1,3*	0,8*	1,2*	0,8	1,5
			P ₂₋₃	ns	ns	a	ns	ns	a	ns	ns	ns
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns	ns	ns
			P ₂₋₅	ns	ns	b	ns	ns	c	a	a	a
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a
			P ₄₋₅	ns	ns	b	ns	ns	ns	a	a	ns

В латентній ф. КПН вірогідні розбіжності між групами виявлено стосовно 5 параметрів. У контрольних хворих дефіцит CD3⁺-лімфоцитів менший від такого у ліквідаторів на 9% ($p < 0,01$); Е-РУЛ - на 13% ($p < 0,01$); "активної" субпопуляції - на 18% ($p < 0,01$); теофілінрезистентної - теж на 18% ($p < 0,01$); РБТЛ - на 27% ($p < 0,001$).

У підсумку депресія Т-ланки в цілому сягає Іа ст. проти Іб ст., а вираженість її за індексом D_8 - лише 44% такої у групі порівняння.

Таблиця 5.4

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми відносних показників Т-клітинної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		Лімф.	CD3 ⁺ -Л	CD4 ⁺ -Л	CD8 ⁺ -Л	Е-РУЛ	Еа-РУЛ	Е _{ТФР} -РУЛ	Е _{ТФЧ} -РУЛ	РБТЛ на ФГА	Σ_8
1.	Уролітіаз асептичний	14	$I_D d^2$	1,000 0	0,954 1,158	1,101 0,232	0,907 0,809	0,928 0,436	0,774 0,576	0,967 0,026	0,866 0,202	0,819 2,908	0,966 -0,695
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	$I_D d^2$	1,080 0,172	0,952 1,252	0,994 0,001	0,944 0,300	0,924 0,482	0,682 1,135	0,913 0,183	0,938 0,044	0,807 3,316	0,916 -0,868
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	$I_D d^2$	1,062 0,104	0,961 0,817	1,093 0,195	0,915 0,674	0,939 0,312	0,679 1,159	0,976 0,014	0,876 0,174	0,782 4,212	0,945 -0,827
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	$I_D d^2$	1,103 0,289	0,943 1,780	0,944 0,072	0,968 0,098	0,911 0,661	0,615 1,669	0,864 0,440	0,986 0,002	0,744 5,825	0,872 -1,137

Такі ж різючі розбіжності, констатовано в активній ф. КПН: стосовно CD3⁺-лімфоцитів - на 12% ($p<0,01$); Е-РУЛ - на 19% ($p<0,01$); теофілінрезистентної субпопуляції - на 22% ($p<0,01$); теофілінчутливої - на 15% ($p<0,05$); CD8⁺-лімфоцитів - на 13% ($p<0,05$) і РБТЛ - на 11% ($p<0,05$). Вираженість депресії Т-ланки у контрольних хворих складає 55% такої у ліквідаторів, за аналогічної якісної різниці: Іа ст. проти Іб ст.

Міра пригнічення кіллерної ланки (табл. 5.5, 5.6) у контрольних хворих з асептичним уролітіазом, судячи за інтегральним індексом D_4 , вдвічі менша (51%), ніж у ліквідаторів, ледь переходячи нижню межу норми.

Таблиця 5.5

Порівняльна характеристика кіллерної ланки у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		CD8 ⁺ -лімфоцити,%	CD16 ⁺ -лімфоцити,%	Природна кіллерна активність,%	Антитілазалежна цитотоксичність,%
1.	Донори (контроль)	20	X σ m Cv	24,8 3,6 0,8 0,14	14,9 4,50 1,0 0,30	29,4 10,3 2,3 0,35	32,3 7,7 1,8 0,24
2.	Уролітіаз асептичний	30	X σ m	22,5 2,2 0,6*	10,26 3,07 0,82*	18,5 6,5 1,7*	38,4 9,2 2,5
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X σ m	23,4 3,8 0,7	7,85 3,66 0,72*	13,9 7,7 1,5*	29,5 9,6 1,9
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X σ m	22,7 2,9 0,6*	8,35 3,39 0,80*	14,9 6,7 1,6*	30,6 11,3 2,7
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X σ m	24,0 3,2 0,6	5,53 3,61 0,68*	9,4 7,3 1,4*	21,3 11,2 2,1*
			P ₂₋₃	ns	a	a	b
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	a
			P ₂₋₅	ns	c	c	c
			P ₃₋₄	ns	ns	a	a
			P ₃₋₅	ns	a	a	b
			P ₄₋₅	ns	a	a	b

При цьому різниця стосовно вмісту натуральних кіллерів складає 31% ($p<0,01$), їх активності - 32% ($p<0,05$), активності К-кіллерів - 33% ($p<0,001$).

В фазі ремісії КПН депресія ланки дещо глибша, але в межах Іа ст., а індекс D_4 складає 61% такого у ліквідаторів. Розбіжність за вмістом CD16⁺-лімфоцитів сягає 35% ($p<0,05$), ПКА - 37% ($p<0,05$), АЗЦ - 39,5% ($p<0,01$).

Латентний КПП в контрольній групі супроводжується аналогічною мірою депресії (Ia ст.) кіллерної ланки, як і співвідношення її з такою в групі порівняння: D₄ становить 57%. Різниця між переліченими параметрами знаходиться в межах 34,5-39%.

Для активної фази КПП констатовано згладження різниці між порівнюваними групами стосовно вираженості пригнічення даної ланки імунітету до 19%. При цьому перші три параметри виявляються зниженими приблизно в однаковій мірі, натомість рівень Т-кіллерів (CD8⁺-лімфоцитів) в контрольній групі зберігався в межах норми, на відміну від зниження його у ліквідаторів (різниця складає 13%; p<0,05).

Таблиця 5.6

Порівняльна характеристика індексів відхилення від норми кіллерної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		CD8 ⁺ - лімфоцити	CD16 ⁺ - лімфоцити	Природна кіллерна активність	Антигілазалежна цитотоксичність	Σ ₄
1.	Уролітіаз асептичний	30	I _D d ²	0,907 0,809	0,688 0,84	0,629 0,63	1,189 0,77	0,827 -0,614
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	20	I _D d ²	0,944 0,300	0,527 1,93	0,473 1,28	0,913 0,16	0,681 -0,958
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	I _D d ²	0,915 0,674	0,560 1,67	0,507 1,12	0,947 0,06	0,704 -0,939
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	I _D d ²	0,968 0,098	0,371 3,41	0,320 2,13	0,659 2,50	0,525 -1,426

Стан В-клітинної ланки імунітету (табл. 5.7, 5.8) за умов асептичного уролітіазу у контрольних хворих в цілому виявився в нормі, точніше на верхній її межі, що розюче відрізняє їх від ліквідаторів, для яких характерна активація до рівня Іб ст.

Таблиця 5.7

Порівняльна характеристика показників В-клітинної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		ЕАС- РУЛ, %	CD19 ⁺ - Л, %	IgG, мкМ/л	IgA, мкМ/л	IgM, мкМ/л	ЦІК великі, г/л	ЦІК середні, г/л	ЦІК малі, г/л	ТНГАТ
1.	Донори (контроль)	20	X σ m Cv	16,5 3,45 0,8 0,21	20,35 1,8 0,4 0,09	77,3 18,0 4,0 0,23	11,9 2,1 0,4 0,17	1,20 0,20 0,04 0,17	1,46 0,54 0,12 0,37	0,82 0,30 0,07 0,37	1,39 0,51 0,11 0,37	9,2 1,3 0,3 0,15
2.	Уролітіаз асептичний	14	X σ m	18,5 4,6 1,2	20,8 2,2 0,6	72,2 10,1 2,7	12,3 1,8 0,5	1,28 0,17 0,05	1,60 0,59 0,16	0,88 0,32 0,09	1,52 0,56 0,15	9,7 1,9 0,5
3.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	X σ m	19,7 4,0 0,8*	21,8 1,8 0,35*	68,9 14,2 2,8	13,5 2,6 0,5*	1,36 0,24 0,05*	1,35 0,50 0,10	2,21 0,82 0,16*	4,62 1,70 0,33*	10,4 2,6 0,5*
4.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	X σ m	20,0 4,0 0,9*	21,8 1,9 0,4*	69,2 18,3 4,3	13,4 3,3 0,8	1,34 0,33 0,08	1,55 0,57 0,13	1,80 0,67 0,15*	2,66 0,98 0,23*	10,2 4,1 1,0
5.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	X σ m	18,8 4,1 0,8*	21,5 2,3 0,4*	67,3 14,2 2,7*	13,8 2,6 0,5*	1,38 0,24 0,05*	1,58 0,58 0,11	2,38 0,88 0,17*	4,84 1,79 0,34*	10,7 2,7 0,5*
			P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	c	ns
			P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	c	ns
			P ₂₋₅	ns	ns	ns	a	ns	ns	c	c	ns
			P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	ns
			P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
			P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a	c	ns

Таблиця 5.8

Порівняльна характеристика відхилення від норми показників В-клітинної ланки імунітету у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

№	Показник Група	n		ЕАС- РУЛ	CD19 ⁺ - Л	IgG	IgA	IgM	ЦІК великі	ЦІК середні	ЦІК малі	ТНГАТ	Σ ₉
1.	Уролітіаз асептичний	14	I _D d ²	1,121 0,459	1,022 0,462	0,934 0,099	1,034 0,084	1,067 0,372	1,096 0,030	1,073 0,018	1,094 0,029	1,054 0,362	1,054 0,437
2.	Калькульозний пієлонефрит латентний	26	I _D d ²	1,194 1,176	1,071 4,798	0,891 0,268	1,134 1,352	1,133 1,489	0,925 0,019	2,695 9,425	3,324 17,82	1,130 2,084	1,338 2,051
3.	Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	I _D d ²	1,212 1,407	1,071 4,798	0,895 0,248	1,126 1,188	1,117 1,140	1,062 0,012	2,195 4,685	1,914 2,755	1,109 1,447	1,246 1,382
4.	Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	I _D d ²	1,139 0,608	1,057 3,018	0,871 0,379	1,160 1,906	1,150 1,884	1,082 0,022	2,902 11,87	3,482 20,33	1,163 3,256	1,377 2,173

При цьому констатовано вірогідні розбіжності за рівнем IgA (13%; $p < 0,05$), середньо- і дрібномолекулярних ЦІК (у 2,5 і 2,9 раза відповідно).

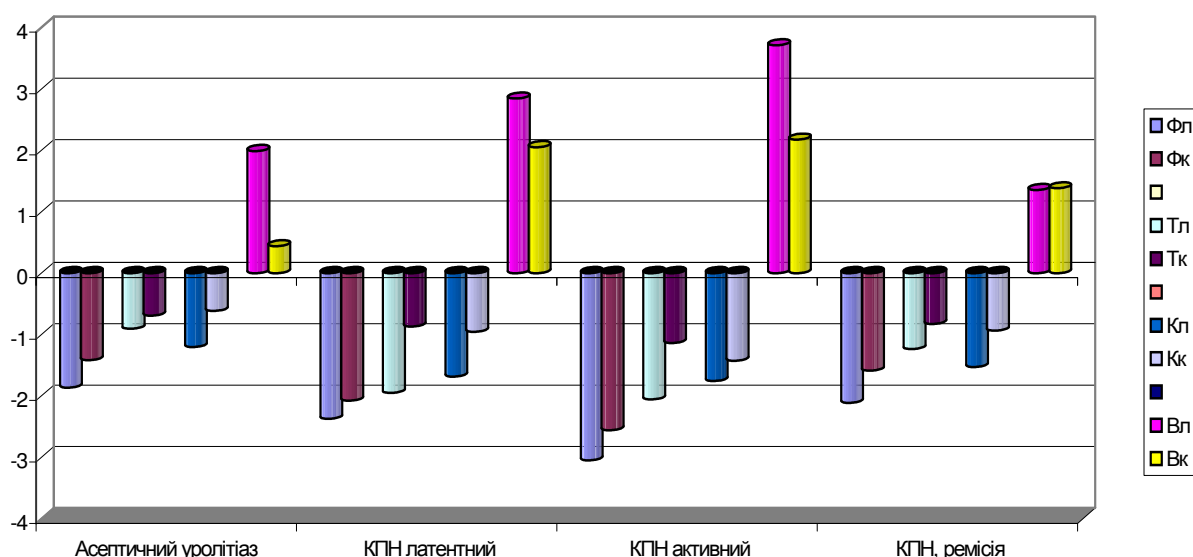
Натомість в фазі ремісії КПН інтегральні індекси виявилися практично ідентичними, відображаючи активацію Іа ст. Проте за рівністю індексів приховуються вірогідні розбіжності між вмістом В-лімфоцитів та рівнем дрібномолекулярних ЦІК: перевищення норми перших поєднується із менш відчутним ростом других.

Латентний КПН у контрольних хворих супроводжується слабшою активацією В-ланки порівняно з такою у ліквідаторів (Іб ст. проти Іа ст., різниця індексів D₉ складає 72%). При цьому має місце менше підвищення рівня IgA (на 15%; $p < 0,01$), IgM (14%; $p < 0,01$), титру неповних гетерофільних антитіл (на 26%; $p < 0,001$), за відсутності дефіциту IgG.

Для активного КПН виявлено ще разючіші розбіжності міри активації В-ланки: в контрольній групі вона відповідає рівню Іб ст., натомість у ліквідаторів - ІІб ст. Це проявляється у відчутнішій гіперімуноглобулінемії А (на 25%; $p < 0,01$), М (на 24,5%; $p < 0,01$), , підвищенні титру неповних гетерофільних антитіл (на 48%; $p < 0,001$).

Викладені розбіжності імунного статусу між двома категоріями хворих унаочнені на рис. 5.1.

Рис. 5.1. Порівняльна характеристика стану фагоцитарної (Ф), Т-, К- і В-ланок імунітету у ліквідаторів (л) та хворих, не підлеглих дії факторів аварії на ЧАЕС (к), у різні фази патологічного процесу



Отже, в кожній із фаз патологічного процесу хворі ліквідатори характеризуються, як правило, глибшою депресією Т- та кіллерної ланок в поєднанні із менш вираженою активацією В-ланки імунітету порівняно із аналогічними хворими, не підлеглими впливу чинників аварії на ЧАЕС.

Наші дані узгоджуються із отриманими Люлько А.В. и др. [408]. Автори показали, що відносний вміст Т-лімфоцитів при нормі $36,4 \pm 3,5\%$ у хворих на хронічний пієлонефрит з латентною фазою знижується до $22,7 \pm 1,9\%$ (62% СН), з активною фазою - до $20,4 \pm 3,5\%$ (56% СН), відновлюючись в фазі ремісії до $28,7 \pm 2,8\%$ (79% СН). Функціональна активність Т-лімфоцитів, оцінена за РБТЛ з ФГА, за контрольного рівня $60,5 \pm 6,3\%$, в латентній фазі падає до $52,7 \pm 4,9\%$ (87% СН), в активній фазі гіпофункція Т-лімфоцитів поглиблюється до $48,3 \pm 4,0\%$ (80% СН), натомість при досягненні ремісії редукується до $54,8 \pm 5,0\%$ (91% СН). Підтверджено, в принципі, і положення про підвищення за даних умов концентрації IgM, найвідчутніше в активній фазі і найменш виражене - в фазі ремісії. Разом з тим, на відміну від нас, автори не виявили суттєвих відхилень пересічних рівнів IgA у хворих з латентною фазою (103% СН) та фазою ремісії (96% СН), констатувавши його підвищення в активній фазі до 123% СН. Сказане стосується і змін рівня IgG. Проте Калугина Г.В. и др. [240] встановили, що рівень IgA і IgM при хронічному пієлонефриті завжди підвищений, тоді як IgG - знижений, причому останній корелює з рівнем γ -глобулінів сироватки; при цьому показники Т-ланки в активній фазі були зниженими, а перехід в латентну фазу супроводжувався їх нормалізацією.

Повертаючись до даних, отриманих Люлько А.В. и др. [408], відзначимо, що виявлена нами гіперімуноглобулінемія А і М узгоджується із виявленим авторами підвищеним вмістом в сироватці неповних гетерофільних антитіл, причому в максимальній мірі - в фазі ремісії. Скориставшись даними авторів, наведеними в таблицях, ми виявили тісну пряму залежність між натуральними логарифмами титру гетерофільних антитіл і концентрації IgM - з одного боку, що узгоджується з нашими даними, та індексу пошкодження нейтрофілів в реакції з антигеном як здорової, так і, особливо, пієлонефритичної нирки - з другого боку. Звідси ми робимо висновок, що гіперімуноглобулінемія М відображує підвищений рівень протиниркових антитіл, натомість гіпоімуноглобулінемія G репрезентує дефіцит опсонінів, тобто має місце поєднання гіперпродукції пошкоджуючих нейтрофілів і нирки факторів із недостатчею чинників антибактеріального захисту.

Поєднання зниження вмісту Т-лімфоцитів із підвищенням такого В-лімфоцитів у більш, ніж 50% дітей із калькульозним пієлонефритом І ст. виявляв Пулатов А.Т. [431]. Це супроводжувалося підвищенням сироваткового IgM на 43% та рівня ЦІК (цифри не приведені), що узгоджується з нашими даними. Разом з тим, автор, на відміну від нас, констатував тенденцію до підвищення IgG (116% СН) за відсутності відхилення вмісту IgA (108% СН) в сироватці та підвищення їх вмісту в сечі і слині. При цьому не було виявлено кореляції між вмістом імуноглобулінів в різних середовищах, що свідчить за їх автономну регуляцію.

Значно детальніша інформація в цьому плані міститься у роботі Иллек Я.Ю. и др. [224]. Показано, що у дітей гострий обструктивний пієлонефрит як ускладнення вродженого гідронефрозу супроводжується, у випадках І ст. останнього, помірним пригніченням Т-ланки в поєднанні із вираженішою активізацією В-ланки. Так, при майже нормальному відносному вмісті Т-лімфоцитів (97,5% СН) та CD8⁺-клітин (97% СН) вміст CD4⁺-клітин знижується до 89% СН, що дає зниження ІРІ до 1,77 проти 2,07 в контролі. Відносний вміст В-лімфоцитів, навпаки, підвищується до 107,5% СН, так що індекс Т/В знижується до 1,71 проти 1,89 в контролі. Ще більшого рівня (140% СН) досягає абсолютний В-лімфоцитоз, що вдвічі більше, ніж підвищення абсолютного вмісту Т-лімфоцитів (121,5% СН). Активізація В-ланки проявляється також у гіперімуноглобулінемії М (197% СН), А (132% СН) і G (134% СН) та підвищенні рівня ЦІК на 28%. Розвиток пієлонефриту на тлі гідронефрозу II-III ст. супроводжується, по-перше, глибшою депресією Т-ланки: має місце як відносний (80,5% СН), так і абсолютний (83,5% СН) дефіцит Т-лімфоцитів, CD4⁺-клітин (81% СН і 69,5% СН) і CD8⁺-клітин (80,5% СН і 68% СН) при нормальному ІРІ (1,95). По-друге, за майже аналогічних відхилень рівнів імуноглобулінів і ЦІК абсолютний вміст В-лімфоцитів не відрізняється від СН, а відносний - знижується до 88% від неї. Через 3 міс., при досягненні клініко-лабораторної ремісії, у дітей із II-III ст. гідронефрозу одні імунні показники нормалізуються (В-лімфоцити,%; CD4⁺, CD8⁺, Г/л; ІРІ; ЦІК), інші наближаються до норми (Т-лімфоцити,%; Т/В; CD4⁺ і CD8⁺,%; IgA), тоді як решта суттєво не змінюються. Сказане, в цілому, прийнятне і для змін імунного статусу дітей із гідронефрозом І ст.

За даними Аль-Шукри С.Х. и др. [26], латентний пієлонефрит, який ускладнив перебіг сечокам'яної хвороби у 21 дорослого обох статей віком 16-72 років, супроводжувався, на фоні нормального вмісту пан-лімфоцитів і популяції CD3⁺-лімфоцитів, зниженням вмісту субпопуляції CD2⁺ DR⁺-клітин, тобто "активних" лімфоцитів, до 86% (відносного) і 66% (абсолютного) від СН, що поєднувалося із зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів (за тестом гальмування міграції за присутності Кон А) на 43%, імунорегуляторного індекса - на 32% за рахунок зниження вмісту CD4⁺-клітин до 83% і 77% СН та тенденції до підвищення (108,5% і 107% СН) - CD8⁺-клітин. Наші висновки, в принципі, узгоджуються з такими авторів, попри використання різних методичних прийомів оцінки Т-ланки. Цікаво, що первинний латентний пієлонефрит, порівняно із вторинним, протікав на фоні глибшої депресії Т-ланки, зокрема вміст (відносний і абсолютний) "активних" лімфоцитів складав лише 48% і 34% СН, гелперів/індукторів - 72% і 66%, ІРІ - 65% СН, проте функціональна активність Т-лімфоцитів була знижена в меншій мірі - на 35%, внаслідок відсутності тенденції до підвищення вмісту супресорів/кіллерів.

Стосовно В-ланки, автори, як і ми, констатували у хворих із латентним калькульозним пієлонефритом гіперімуноглобулінемію М (152% СН) і А (170% СН), разом з тим, вміст IgG теж виявився підвищеним (144% СН), на відміну від наших спостережень. При відсутності відхилень від норми абсолютного вмісту різних субпопуляцій В-лімфоцитів відносний вміст В-IgG⁺-клітин складав 109% СН, В-IgA⁺-клітин - 130% СН, В-IgM⁺-клітин - 122% СН. Відносний вміст В-популяції в цілому склав $16,9 \pm 1,9\%$ проти $13,5 \pm 1,4\%$ в контрольній групі, тобто 125% СН (в таблиці стоїть контрольний показник $24,6 \pm 1,4\%$, що, очевидно, є прикрою опечаткою, адже

$4,4 + 2,3 + 6,8 = 13,5$; тим не менше, автори, всупереч приведеним власним даним, заявляють про "зниження кількості В-лімфоцитів всіх або деяких класів"). У хворих із первинним латентним пієлонефритом активізація В-ланки виявилася вираженішою стосовно вмісту В-Ig⁺-лімфоцитів (133% СН) та IgG (156% СН), аналогічною - за IgA (166% СН), менш вираженою - за IgM (113% СН).

В іншому дослідженні цієї клініки [25] у хворих із латентним пієлонефритом (первинним чи вторинним), резистентним до антибіотикотерапії, теж констатовано поєднання пригнічення Т-ланки із активізацією В-ланки імунітету. Так, за близького до контрольного вмісту CD3⁺-клітин співвідношення між субпопуляціями (ІРІ) складало лише 68% СН, що, за нашими розрахунками на основі приведених авторами даних, зумовлено зниженням вмісту CD4⁺-клітин до 88% СН і підвищенням CD8⁺-клітин до 129% СН. Функціональна активність Т-лімфоцитів була знижена на 39,5%. Натомість вміст IgA перевищував СН на 62%, IgM - на 33%, IgG - на 46%, В-лімфоцитів - на 54% (відносний) та 44% (абсолютний). Ремісія, досягнена завдяки імунотропній терапії, супроводжувалася зменшенням пригнічення Т-ланки, з одного боку, та активізації В-ланки - з іншого, тобто редукцією імунодисфункції. Зокрема, ІРІ досягав 93% СН за рахунок цілковитої нормалізації рівня CD3⁺-клітин (99,4% СН) та зменшення гіперсупресії до 107% СН. Це супроводжувалося зменшенням гіпофункції Т-лімфоцитів до -27%. Натомість гіперімунोगлобулінемія А редукувалася до 143% СН, відносний В-лімфоцитоз - до 137% СН, при збереженні підвищених рівнів IgG (141% СН), IgM (127% СН) і абсолютного В-лімфоцитозу (141% СН).

У вже цитованій роботі Люлько О.В. та ін. [324] показано, що для різних категорій урологічних хворих, котрі мешкають в умовах підвищеного радіаційного фону, характерне виражене зниження як відносного (до 30,0-38,6% при СН $62 \pm 1,2\%$), так і абсолютного (до 0,51-0,84 Г/л при СН 1,04 Г/л) вмісту Т-лімфоцитів (CD2⁺ і CD3⁺-клітин). При цьому ІРІ знижується до 1,60-2,26 за рахунок більшого дефіциту CD4⁺-клітин порівняно з таким CD8⁺-клітин, тобто має місце відносна гіперсупресія. Ще в більшій мірі знижений вміст NK-клітин - до 2,3-4,0% при СН $12 \pm 0,6\%$. Натомість вміст CD22⁺-клітин підвищений: відносний - до 23,2-28,8% при СН $18 \pm 1,9\%$, абсолютний - до 0,48-0,54 Г/л при СН 0,30 Г/л. Разом з тим, авторами констатована тотальна гіпоімунोगлобулінемія: вміст IgA складав 1,64-1,90 г/л при СН $2,8 \pm 0,4$ г/л; IgM - 1,13-1,73 г/л при СН $1,7 \pm 0,6$ г/л; IgG - 8,8-10,9 г/л при СН $17 \pm 1,2$ г/л. Дозволимо все ж собі замітити, що референтні величини для імуноглобулінів в даному дослідженні значно вищі, ніж в більшості інших авторів, в тому числі і у нас. Так що фактично має місце гіпоімунोगлобулінемія М при нормальному чи дещо зниженому рівні IgA. Рівень імунних комплексів, що циркулюють, у обстежених хворих склав пересічно 40-89 ум.од. при референтному рівні $80 \pm 0,7$ ум.од. Однак останній теж завищений у 1,5 раза.

Коваленко В.М. та ін. [502] у хворих на хронічний пієлонефрит у фазі загострення констатували помірну відносну пан-Т-лімфопенію (85-87% СН) із зменшенням вмісту гелперів до 73-74,5% СН, супресорів - до 68-73% СН, РБТЛ - до 90% СН в поєднанні із В-лімфоцитозом (133-134% СН) та підвищенням рівня ЦІК до 205-190% СН. Досягнення клініко-лабораторної ремісії супроводжувалося частковою чи повною редукцією імунодисфункції. Так, під впливом стандартної терапії вміст Т-лімфоцитів зростав до 90,5% СН, супресорів - до 80% СН (за відсутності змін гелперів), РБТЛ - до 92% СН, натомість вміст В-лімфоцитів знижувався до 127% СН, ЦІК - до 158% СН. Відчутніші сприятливі зміни в напрямку нормалізації були досягнуті за умов додаткового застосування ензимотерапії: цілковитої нормалізації функції і вмісту Т-лімфоцитів, вмісту супресорів і В-лімфоцитів, зменшення дефіциту гелперів до 20,5%, надлишку ЦІК - до 12%.

Дриянская В. Е. [191] у хворих на гострий пієлонефрит виявила відносний вміст лімфоцитів, судячи із рисунку, на рівні 17-23%, В-лімфоцитів - 20-23%, ІРІ - $1,4 \pm 0,2$, NK - $4,7 \pm 1,3\%$. На жаль, автор не приводить референтних величин, але і без них очевидно, що має місце відносна лімфопенія, виражена депресія Т- і NK-ланок і помірна активізація В-ланки. Це поєднувалося із посиленням спонтанної продукції мононуклеарами ІЛ-2 у 3,1 раза, при ареактивності до активації мітогеном, і підвищенням вмісту клітин, що несуть рецептори до ІЛ-2, у 4,1 раза. Стихання явищ запалення під впливом імунотропної терапії супроводжувалося зменшенням дефіциту Т-гелперів, нормалізацією ІРІ, вмісту NK-клітин, в поєднанні із дальшим ростом В-лімфоцитозу і спонтанної продукції ІЛ-2 при збереженні підвищеного рівня ІЛ-2R⁺-клітин.

У жінок, хворих на хронічний пієлонефрит, загострення якого у більшості сталося в терміні від 28 до 38 тижнів гестації, констатовано пригнічення Т-ланки у вигляді зниження CD3⁺-клітин до 74% рівня здорових, CD4⁺-клітин - до 56% в поєднанні із підвищенням CD8⁺-клітин до 113,5%, що дає зниження ІРІ до $0,80 \pm 0,18$ проти $1,48 \pm 0,02$ в контролі. В-ланка при цьому активована, про що свідчить гіперімунोगлобулінемія М (151% СН), А (153% СН) і G (145% СН) - та підвищений рівень у 3,8 раза рівень ЦІК, попри знижений до 69% СН вміст CD19⁺-клітин [169]. Геєв Ю.В. і Ткаченко С.В. [135] в аналогічній нозологічній ситуації, але через 3 міс. після пологів, констатували вміст CD3⁺-клітин на рівні 39,7-40,2%, CD4⁺-клітин - 36,9-38,3%, CD8⁺-клітин - 15,8-14,75%, CD22⁺-клітин - 13,7-14,0%, CD16⁺-клітин - 16,2-15,4%, концентрацію IgG - 10,8-10,2 г/л, IgA - 2,27-2,39 г/л, IgM - 1,42-1,45 г/л. На жаль, автори не приводять референтних величин, окрім того, викликають обґрунтований сумнів величини вмісту CD4⁺-клітин, позаяк величини CD4/CD8 складають 1,41-1,46, з огляду на які реальний вміст CD4⁺-клітин повинен би бути в межах 22,3-21,5%. Після такої корекції можна зробити висновок, що гестаційний пієлонефрит супроводжується значним (приблизно 2-разовим) зниженням вмісту Т-популяції за рахунок як гелперів/індукторів (в більшій мірі), так і супресорів/кіллерів (в меншій мірі) в поєднанні із незначним (приблизно на 1/3) підвищенням вмісту NK-і В-лімфоцитів, IgG М і А при схильності до зниження IgG. Стандартне лікування суттєво не впливало на перелічені показники, хіба що можна відзначити зниження підвищених рівнів CD22⁺- і CD16⁺-клітин відповідно на 17% і 16% та підвищення знижених CD8⁺-клітин на 11%,

IgG - на 10%. Доповнення ж його плазмаферезом позитивно вплинуло як на клінічні, гемостазіологічні, так і на імунні показники. Так, вміст CD3⁺-клітин зріс на 30%, CD4⁺ - на 29%, проте без досягнення норми, що сталося із CD8⁺-клітинами; натомість величини вмісту CD22⁺-клітин і CD16⁺-клітин знизились до зони норми, а вміст IgG - піднявся до неї при відсутності змін IgG A і M.

Слід відзначити, що зниження кількості Т- і збільшення В-лімфоцитів у вагітних із пієлонефритом відбуваються на тлі імуносупресії, характерної для нормальної вагітності (більше того, відсутність такої імуносупресії несприятливо відбивається на перебігу останньої). Нормалізація імунних показників після лікування свідчить про їх участь у процесі запалення і може слугувати критерієм санації [194].

Натомість Синюхин В.Н. и др. [501] у хворих на гострий калькульозний пієлонефрит спостерігали тотальну депресію Т-, В- і NK-ланок імунітету. Зокрема, відносний вміст CD3⁺-клітин складав 81,5% СН, абсолютний - 40% СН, CD4⁺-клітин - відповідно 77% і 38%, CD8⁺-клітин - 108% і 57%, CD72⁺-клітин - 92,5% і 49%, CD16⁺-клітин - 43,5% і 23%. IPI виявився знижений до 1,27±0,15 проти 1,77±0,12 в контролі (72% СН). Зазначимо, що відчутнішим змінам підлягають абсолютні показники. Прості розрахунки за залишковим принципом показують, що вміст 0-лімфоцитів складає 24,7% проти 10,5% в контролі. Під впливом 5-7 сеансів лазеротерапії затухання запального процесу супроводжувалося редукцією імунodefіциту чи навіть супернормалізацією. Так, вміст Т-гелперів/індукторів досягав 93% СН, IPI - 107% СН за рахунок зниження Т-супресорів/кіллерів до 88% СН, В-лімфоцитів - 106% і 121% СН (відповідно відносний і абсолютний рівні) NK-клітин - 124% і 138% СН, натомість відносний вміст 0-лімфоцитів цілком нормалізувався (11,4%).

У щойно опублікованій роботі цієї ж клініки [500] авторами підтверджено положення про тотальну імунodeпресію під час гострого калькульозного (обструктивного) пієлонефриту. Разом з тим, виявилось, що гострий необструктивний пієлонефит супроводжується менш вираженою імунodeпресією. Так, якщо дефіцит CD3⁺-клітин в першому випадку склав 41%, то в другому - лише 22%, стосовно CD3⁺CD4⁺-клітин відповідні цифри складають 57% і 18%, CD3⁺CD8⁺-клітин - 75% і 24%, що спричинило підвищення IPI до 135% і 113% СН. Натомість вміст "активних" лімфоцитів з фенотипом CD3⁺HLA⁺DR⁺ при обструктивному пієлонефриті підвищувався у 8 разів проти 2,7 раза - при необструктивному. При аналізі змін з боку NK-ланки виявлено, що вміст лімфоцитів із фенотипом CD3⁺CD16⁺ складає відповідно 45% і 80% СН, натомість вміст CD3⁺CD16⁺-клітин (NK-Т-лімфоцитів), активність яких модулюється мікробами і зв'язана із швидкістю переключення продукції і вивільнення прозапальних цитокінів, перевищив середньонормальний відповідно у 13,5 і 14 разів (!). Відмінності стосовно CD20⁺-клітин мають якісний характер: якщо розвиток гострого калькульозного пієлонефриту супроводжується різкою В-лімфопенією (40% СН), то для необструктивного запалення характерний помірний В-лімфоцитоз (123% СН).

При цьому гіперімунोगлобулінемія G виявилася вираженішою у першому випадку (136% проти 116% СН), натомість гіперімуноглобулінемія А і М - у другому (128% і 313% проти 113% і 145% СН відповідно). Автори кваліфікують зміни в першій групі як стадію декомпенсації в імунному статусі, а в другій - як "напруження" імунного статусу і стадію компенсації. При цьому вони дотримуються положення, що порушення імунного статусу викликані гострим пієлонефритом, а не навпаки: імунodeпресія сприяє розвитку опортуністичної інфекції.

Серед хворих, котрі поступали в стаціонар в стадії загострення хронічного калькульозного пієлонефриту, Савицкая К.И. и др. [456] констатували гіперімуноглобулінемію М у 45%, G - у 66%, А - у 73%, недостатність Т-РУК - у 68%, В-РУК - у 52%.

У хворих на хронічний пієлонефрит в фазі активного запалення, спричинений уролітіазом (у 2/3) чи аденомою простати (у 1/3), Неймарк А.И. и др. [374] теж виявили зниження абсолютного числа Т-лімфоцитів на 30,6%, відносного - на 21,3%, активних форм - на 19,7%, ранніх форм - на 65,9%, що поєднувалося із зниженням абсолютної кількості В-лімфоцитів на 46,7%, відносної - на 44,5%, вмісту IgM - на 74,2%, IgA - на 35,6% та підвищення - IgG на 70,4% і ЦІК на 51,9%. Рівень відновлених (?) форм Т-лімфоцитів (в оригіналі "восстановленных", мабуть, йдеться про "редуцированные", "деградированные" форми, тобто 0-лімфоцити) був вищим від контрольного на 47,3%. За авторами це свідчить про "імунodefіцит за клітинною ланкою, пригнічення В-лімфоцитарної ланки і функціональної активності В-лімфоцитів".

Стихання активного запалення, спричинене загальноприйнятою антибактеріальною терапією, супроводжувалося підвищенням відносної кількості Т-лімфоцитів на 13,5%, абсолютної - на 13,8%, В-лімфоцитів - відповідно на 5,5% і 39,1%. Підвищений вміст IgG зменшився на 49,4%, ЦІК - на 9,5%, тоді як знижений вміст IgA і IgM підвищився відповідно на 13,8% і 45,4%. Рівень ранніх форм Т-лімфоцитів зріс на 8,4%, активних - на 12,5%, а редукованих - знизився на 3,8%. Вираженіша клініко-лабораторна ремісія, досягнена завдяки додатковому застосуванню лазеротерапії, асоціювалася із повнішим відновленням імунного статусу. Так, приріст Т-лімфоцитів склав 11,9% і 20,6%, активних форм - 20,3%, ранніх - 13,9%.

Аналогічні результати були отримані Арбулиевым М.Г. и др. [33] при спостереженні за хворими на гострий обструктивно-ретенційний калькульозний пієлонефрит. Пригнічення Т-ланки склало 39,7% і 30,4%, судячи за зниженням абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів. Зниження вмісту В-лімфоцитів (на 48,8% і 46,9% відповідно) поєднувалося із зниженням рівня IgM на 78,3%, IgA - на 39,7% та підвищенням IgG на 82%. На 20-25-й день після операції та комплексної терапії суттєве стихання запального процесу супроводжувалося підвищенням абсолютного вмісту Т-лімфоцитів на 28,7%, В-лімфоцитів - на 44,2%, IgM - на 17,7%, IgA - на 50,6% в поєднанні із зниженням IgG на 62%. З другого боку, відсутність ефекту асоціювалася із збереженням імунodeпресії.

Мерзляк С.В. [358] в ранньому періоді після операції з приводу гострого обтураційного калькульозного пієлонефритувідзначив у хворих зниження відносного рівня Е-ПУЛ всього до 91-95% СН, тоді як Еа-ПУЛ - до 70-73% СН, при цьому співвідношення теофілінстійких і теофілінчутливих субпопуляцій зростало до 2,4-2,2 проти 1,8 в контролі за рахунок підвищення першої на 44-37% проти приросту другої субпопуляції всього на 8-11%. Це супроводжувалося підвищенням концентрації IgG на 52-47% і ЦІК - в 2,8-2,7 раза в поєднанні із зниженням IgM до 65-69% СН при збереженні IgA на рівні 95-92% СН. Загальновизнана терапія не спричиняла суттєвих змін вмісту ні пан-лімфоцитів, ні їх субпопуляцій, ні рівня ЦІК, при цьому підвищений рівень IgG знижувався до 131% СН, а знижений рівень IgM - підвищувався до 85% СН, разом з тим рівень IgA падав від 92% до 55% СН. Додаткове застосування антиоксиданта тіотриазоліну, поряд із вираженішим клінічним ефектом, чинило відчутнішу імунонормалізуючу дію. Так, вміст Еа-ПУЛ зростав на 32%, IgM - на 44%, IgA - на 17%, натомість Е_{ТФЧ}-ПУЛ і IgG - знижувався відповідно на 18,5% і 23,5%.

За аналогічних обставин на фоні цукрового діабету в цій же клініці [63] констатовано таке ж зниження Е-ПУЛ (до 89,5% СН), відчутніше - Еа-ПУЛ (до 60% СН) в поєднанні із відчутнішим підвищенням Е_{ТФР}-ПУЛ (до 152% СН) та протилежним, гіпосупресивним, зсувом Е_{ТФЧ}-ПУЛ (до 84% СН), що дало різке підвищення ІРІ - до 3,3. Констатовано також зниження вмісту ЕАС-ПУЛ до 67% СН, IgM - до 83% СН, підвищення ЦІК - в 2,4 раза, при відсутності суттєвих відхилень такого IgG (113% СН) та IgA (100,5% СН).

В руслі нашого викладу вельми цікаві щойно опубліковані дані Тарасова Н.И. и др. [522]. Виявляється, що прогностично несприятливим стосовно розвитку пієлонефриту після операцій з приводу нефролітіазу є поєднання гіперімунोगлобулінемії А (125% СН) і М (111% СН) із гіпоімунोगлобулінемією G (91% СН), тобто саме така констеляція, яка має місце у обстеженого нами контингенту ліквідаторів. Натомість у хворих на уролітіаз із нормальними рівнями IgA (107% СН), IgM (100% СН) і IgG (106% СН) констатовано гладкий післяопераційний період, що свідчить про збережений рівень захисних механізмів стосовно опортуністичної інфекції.

Паникратов К.Д. и др. [397], порівнюючи початкові показники імунного статусу дітей з відсутніми та наявними післяопераційними ускладненнями інфекційного запального характеру, дійшли висновку, що гладкий післяопераційний період детермінується непорушеним функціонуванням Т- і В-ланок на фоні зменшення загальної кількості HLA-DR⁺-лімфоцитів і зниження вмісту В-клітин без суттєвої зміни їх функціональної активності, за винятком синтезу IgA, рівень якого підвищений; натомість розвитку інфекційно-запальних ускладнень (у 71,4% випадків - гострого пієлонефриту) передують підвищена, стосовно першої групи, кількість активізованих лімфоцитів (і, як вже згадувалося, нейтрофілів) на фоні зниження готовності клітин до апоптозу, функціональної активності Т- і В-клітин і негативного прімування нейтрофілів. За нашими розрахунками, зробленими за приведеними авторами даними, середньгеометричний індекс стану Т-ланки у дітей із гладким перебігом післяопераційного періоду практично не відрізнявся від контрольного (98% СН), натомість активізація опортуністичної інфекції виявилася детермінованою початковим активізованим станом Т-ланки, індекс якого складав 138% СН. З другого боку, інтегральний стан В-ланки в останньому випадку виявився цілком нормальним (101% СН), тоді як гладкому післяопераційному періоду передувало відчутне пригнічення В-ланки (64% СН). Із врахуванням викладених попередньо даних про інтегральний стан фагоцитарної ланки у нас складається враження, що до імундепресивної дії операційного стресу драматично чутливі особи із початково активізованим станом фагоцитарної і Т-ланок в поєднанні із нормальним (середньопопуляційним) станом В-ланки. Натомість у осіб із помірно зниженим відносно середнього рівнем фагоцитарної і В-ланок та нормальним станом Т-ланки стрес не спричиняє імундепресії до рівня, достатнього для розвитку опортуністичної інфекції.

5.3. Гемостаз

У контрольних урологічних хворих, як і у ліквідаторів, теж констатовано прояви коагулопатії за типом хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (табл. 5.9, 5.10).

При цьому виявлено низку розбіжностей з параметрами ліквідаторів. Зокрема, за умов асептичного уролітіазу у ліквідаторів швидкість агрегації тромбоцитів (ШАТ) вища на 29% ($p < 0,001$), а загальна фібринолітична активність (ЗФА) нижча на 22% ($p < 0,05$). Інтегральні індекси коагуляції D₉ майже однакові (розбіжність 9%), а індекс антикоагуляції D₂ у ліквідаторів нижчий на 43% ($F = 7,56$; $p < 0,01$).

За умов латентного запального процесу, який обтяжує уролітіаз, між обидвома групами хворих розбіжностей виявлено значно більше. Так, ліквідатори відрізняються меншою на 22,5% ($p < 0,05$) адгезивністю тромбоцитів, проте вищими показниками β-нафтолового (на 16%, $p < 0,05$) і етанолового (на 25%, $p < 0,05$) тестів, що дає вищий на 23% індекс D₉ коагуляції. З іншого боку, ЗФА у ліквідаторів нижча на 47% ($p < 0,001$), натомість толерантність до гепарину - теж нижча на 29% ($p < 0,05$), що з врахуванням значно вищого коефіцієнту вагомості останнього параметру дає індекс антикоагуляції, вищий в 2,6 р ($F = 23,0$; $p < 0,01$).

Маніфестація запального процесу нівелює розбіжності між параметрами коагуляції: різниця між індексами D₉ складає лише 16%, при цьому вірогідно вищою (на 34%) є лише адгезивність тромбоцитів у ліквідаторів. Разом з тим, однакова толерантність до гепарину в поєднанні із вищою на 86,5% ЗФА дає вірогідно вищий індекс антикоагуляції у останніх: 2,25 проти 2,08 ($F = 4,25$; $F_{0,95} = 3,20$; $p < 0,05$).

Найразючіші розбіжності виявляються в фазі ремісії запалення. Ліквідатори характеризуються вираженішою активацією як коагулянтної ланки, передовсім за рахунок адгезивності тромбоцитів, яка перевищує контрольну на 42%, так і антикоагулянтної ланки: толерантність до гепарину нижча на 26%, ЗФА - вища на 95%.

Таблиця 5.9

Порівняльна характеристика показників гемостазу у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

Параметр			Tr, Г/л	ШАТ, %	АТ, %	КЧРП, с	ПІ, %	Фа, мкМ/л	Фб, бали	ЕТ, бали	ТПГ, хв	ЗФА, %	Нт, %
Група	n												
Донори (контроль)	20	X	250	74	23,1	60,1	97,5	8,97	1,00	1,00	5,3	13,9	43,9
		σ	56	17	7,4	16,9	11,1	3,27	0,32	0,30	1,0	4,4	5,4
		m	13	4	1,7	3,8	2,5	0,74	0,07	0,07	0,2	1,0	1,2
		Cv	0,226	0,23	0,32	0,282	0,114	0,354	0,323	0,31	0,19	0,32	0,12
Уролітіаз асептичний	14	X	300	82	32,4	75,7	93,1	8,44	2,00	1,77	6,3	23,2	47,6
		σ	77	19	10,4	24,8	9,0	2,83	0,71	0,44	2,2	7,4	5,0
		m	21*	5	2,8*	6,6*	2,4	0,76	0,19*	0,12*	0,6	2,0*	1,3
Калькульозний пієлонефрит латентний	26	X	292	107	28,9	73,1	95,0	8,73	1,72	1,64	5,8	19,1	48,0
		σ	64	24	9,2	17,9	9,5	2,68	0,61	0,49	1,7	6,1	5,8
		m	13*	5*	1,8*	3,5*	1,9	0,53	0,12*	0,10*	0,3	1,2*	1,1*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	X	307	105	26,8	77,6	92,5	9,15	1,61	1,55	6,2	15,7	45,8
		σ	72	24	8,6	25,9	8,7	3,42	0,61	0,51	1,9	5,0	4,2
		m	17*	6*	2,0	6,1*	2,0	0,80	0,14*	0,12*	0,4	1,2	1,0
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	X	276	112	24,4	77,5	91,1	9,41	1,70	1,63	7,45	12,6	47,9
		σ	59	26	7,8	18,7	9,7	3,12	0,61	0,49	2,5	4,0	5,3
		m	17	5*	1,5	3,5*	1,8*	0,59	0,11*	0,09*	0,5*	0,8	1,0*
		P ₂₋₃	ns	b	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₄	ns	b	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	ns
		P ₂₋₅	ns	c	a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c	ns
		P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b	c	ns
		P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a	ns

Таблиця 5.10

Порівняльна характеристика відхилень від норми показників гемостазу у різних груп хворих, не підлеглих дії чинників аварії на ЧАЕС

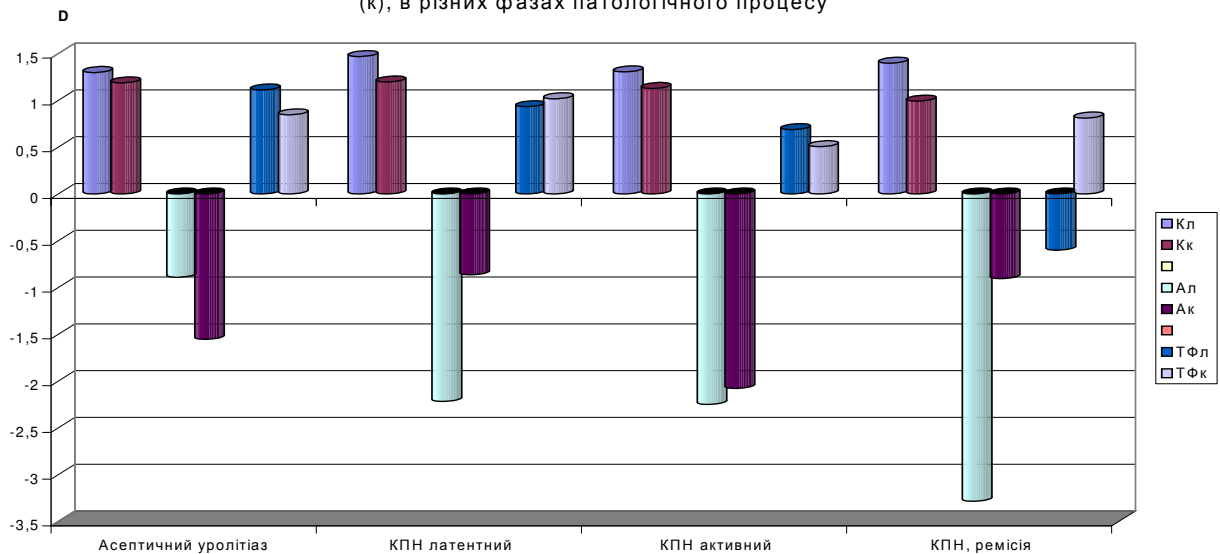
Параметр			Tr	ШАТ	АТ	КЧРП	ПІ	Фа	Фб	ЕТ	Нт	ТПГ	ЗФА	Σ_9	Σ_2	Σ_{11}
Група	(n)															
Уролітіаз асептичний	14	I _D	1,200	1,108	1,403	1,260	0,955	0,941	2,00	1,77	1,084	1,189	1,669			
		d ²	1,052	0,292	1,065	0,734	0,837	0,015	6,44	4,57	0,864	1,880	2,941	+1,188	-1,553	+0,846
Калькульозний пієлонефрит латентний	26	I _D	1,168	1,446	1,251	1,216	0,974	0,974	1,72	1,64	1,093	1,104	1,374			
		d ²	0,742	4,97	0,414	0,510	0,270	0,003	3,34	3,15	1,062	0,569	0,919	+1,197	-0,863	+1,018
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	18	I _D	1,228	1,419	1,160	1,291	0,949	1,020	1,61	1,55	1,043	1,170	1,129			
		d ²	1,367	4,39	0,169	0,924	1,081	0,002	2,40	2,33	0,228	1,523	0,110	+0,993	-0,904	+0,812
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	28	I _D	1,104	1,513	1,056	1,290	0,934	1,049	1,70	1,63	1,091	1,406	0,906			
		d ²	0,284	6,59	0,021	0,914	1,771	0,010	3,16	3,00	1,010	8,689	0,057	+1,128	-2,077	+0,506

Викладене унаочнене на рис. 5.2. Видно, що за відсутністю вірогідних розбіжностей індексів коагуляції при всіх фазах патологічного процесу у ліквідаторів, порівняно із хворими, не підлеглими дії чинників аварії, активація антикоагулянтної ланки системи гемостазу за умов асептичного уролітіазу виражена в меншій мірі, натомість в фазах супутнього латентного запального процесу і, особливо, його ремісії - в більшій мірі; наявність активного пієлонефриту нівелює ці розбіжності.

Головними завданнями системи гемостазу є збереження рідкого стану циркулюючої і депонованої крові, регуляція транскapілярного обміну, резистентності і проникності судинної стінки, а також вплив на перебіг репаративних процесів [286].

Наявність при хронічному пієлонефриті порушень гемостазу є хрестоматійним фактом [120]. Тим не менше, при детальному аналізі ситуація виявляється далеко не однозначною.

Рис. 5.2. Порівняльна характеристика стану систем коагуляції (К), антикоагуляції (А) та тромбофілії (ТФ) у ліквідаторів (л) та хворих, не підлеглих дії факторів аварії на ЧАЕС (к), в різних фазах патологічного процесу



Колективом авторів, очолюваним Люльком О.В. [408], встановлено, що в активній фазі хронічного пієлонефриту навіть при збереженій функції нирок у понад 50% хворих має місце гіперкоагуляція з підвищеним споживанням протромбіну, підвищенням вмісту фібриногену А і Б, ретракції кров'яного згустка. На тромбоеластограмах відзначається вкорочення лінійних і збільшення амплітудних констант. Водночас відзначається підвищена тромбоеластична активність сечі. Разом з тим, вміст вільного гепарину, протромбіновий час, фібринолітична активність крові, антитромбінова і фібринолітична активність сечі знаходяться в межах норми. Натомість у 20% хворих перебіг пієлонефриту супроводжується симптомами гіпокоагуляції (подовження часу спонтанного зсідання крові, рекальцифікації плазми, толерантності плазми до гепарину, а також тромбінового часу і часу вільного гепарину при нормальному вмісті фібриногену крові) з помірно підвищеною фібринолітичною активністю крові. І лише у 25% хворих констатується нормокоагуляція. В латентній фазі гіперкоагуляція відзначається дещо рідше, проте супроводжується високими показниками споживання протромбіну, вмісту фібриногену і вираженою ретракцією кров'яного згустка. В фазі ремісії у більшості хворих має місце нормокоагуляція, проте може спостерігатися гіпокоагуляція в I і II фазі зсідання і зрідка - гіперкоагуляція. В обох випадках прокоагулянтна, антикоагулянтна і фібринолітична активність сечі суттєво не відрізняється від норми. Обтяження хронічного пієлонефриту нирковою недостатністю супроводжується підвищенням частоти гіперкоагуляції і пригнічення фібринолітичної активності як крові, так і сечі.

Детальніше дослідження системи гемостазу у хворих на хронічний пієлонефрит в фазі активного запалення було проведене Неймарком А.И. и др. [375]. Автори виявили подовження активованого парціального тромбoplastинного часу на 7%, тромбінового - на 11%, протромбінового - на 9%, підвищення рівня фібриногену на 91%, продуктів його деградації - на 136%, розчинних фібрин-мономерних комплексів - на 172% при наявності позитивних паракоагуляційних тестів: ортофенантролінового - у 54%, етанолового - у 17%, протамінсульфатного - у 14%, в т.ч. обох - у 53%, всіх трьох - у 40%. Спостерігалось зниження на 15% рівня антитромбіну III і подовження в 3,4 раза XIIa-залежного фібринолізу. Виявлені зміни автори кваліфікують як синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

Відзначена неоднозначність відхилень стану коагуляції може бути пояснена на основі біоритмологічних досліджень Агзамовой Р.Т. и др. [4]. Аналіз добових коливань показників гемокоагуляції у хворих на хронічний пієлонефрит без порушення функції нирок дозволив авторам виявити підвищення активності згортальної системи крові і агрегаційної функції тромбоцитів (за даними автокоагуляційного тесту, гемолізат-агрегаційного тесту, протромбінового індексу, активності фібринолідази, вмісту розчинних комплексів фібрин-мономера) у вечірні та нічні години доби, та тенденцію до гіпокоагуляції (за даними тромбінового і протромбінового часу, вмісту антитромбіну III) - опівдні і післяопівдня. У випадках ускладнення пієлонефриту хронічною нирковою недостатністю відзначаються подібні зміни параметрів гіпокоагуляції. Натомість гіперкоагуляція і гіперагрегація тромбоцитів зберігаються до ранкових годин. Під впливом хронотерапії гепарином і курантилом настає, окрім зниження середньодобових значень більшості показників гемокоагуляції, фазовий зсув ритмів фібриногену і фібринолітичної активності на ранкові години.

Звідси ми припускаємо, що на фоні гіперкоагуляції випадки гіпо- і нормокоагуляції свідчать про зсув фази на ранні години, коли зазвичай проводять дослідження. Однак наше звернення до гемостазу зумовлене не стільки наявністю його порушень при хронічному пієлонефриті, скільки існуванням закономірних взаємозв'язків між системами гемостазу і імунітету.

Відомо, що вже в перші 6 міс. після аварії у ліквідаторів констатували коагулопатію: подовження активованого часу рекальцифікації плазми, тромбінового часу, гіпофібриногенемію, підвищення фібринолітичної активності, тенденцію до зниження толерантності плазми до гепарину, посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів [257]. Юхимук Л.М. та ін. [633] через 6-8 років після аварії виявили у ліквідаторів (доза до 100 сГр) незначну тромбоцитопенію (75% СН) в поєднанні із підвищенням їх адгезивності до 167% СН і зниженням активності фактора 3 тромбоцитів до 76% СН. Активований час рекальцифікації складав 119% СН, протромбіновий індекс - 108% СН, натомість тромбіновий індекс - 97% СН, вміст фібриногену А - 84,5% СН. Толерантність плазми до гепарину і час зсідання крові суттєво не відрізнялись від СН (105% і 108,5%), як і гематокрит (93,5%). Натомість ретракція згустка складала 142%, а загальна фібринолітична активність - 218% СН. Автори дійшли висновку про наявність у даного контингенту гіпокоагуляції на тлі синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

РОЗДІЛ 6

МІЖСИСТЕМНІ І ВНУТРІШНЬОСИСТЕМНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ПАРАМЕТРІВ КОНТАКТНИХ ЗАХИСНИХ СИСТЕМ

6.1. Загальні положення

Загально визнано, що імунна система, поряд із нервовою і ендокринною, складає тріаду головних систем регуляції, призначення яких полягає у підтриманні гомеостазу за умов несприятливих стосовно нього впливів ендогенних і екзогенних чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Можна говорити за існування триєдиної регуляторної системи організму. Саме тісний і безперервний функціональний взаємозв'язок нервової, гормональної і імунної систем, який базується на існуванні загальних і однотипних рецепторних структур, зумовлює високу адаптаційну здатність організму [9,186,187,287,394].

Система імунітету за своєю природою - система регуляторна, функціонально зв'язана з нервовою і ендокринною системами. На думку Васильєва Н.В. і Кузника Б.И. [105], захист слід розглядати як спосіб реалізації головних регуляторних процесів, які передбачають існування функціональних зв'язків між системою імунітету і іншими фізіологічними системами організму. Вони ж вважають, що природний імунітет: фагоцитоз, компоненти комплемента, інтерферон, лізоцим - правильніше слід би назвати фагоцитарним імунітетом. Специфічний імунітет - антитілоутворення, кілерна функція Т- і В-лімфоцитів, толерантність, пам'ять. Давно відомо про суттєву роль в імунітеті, окрім лімфоцитів і моноцитів, також мікрофагів, фібробластів, ендотеліоцитів судинної стінки, ретикулярного синцитію та еритрона (еритроцитарна супресія). Макрофаги продукують комплемент, лізоцим і інтерферон, які, в свою чергу, посилюють фагоцитоз (комплемент, лізоцим), запалення (комплемент), чинять цитотоксичну (комплемент, лізоцим) і противірусну (комплемент, інтерферон) дію, універсально активують специфічні реакції імунітету (комплемент, лізоцим, інтерферон).

Існує тісний функціонально реципрокний зв'язок між гемостазом і імуногенезом. Якщо агресія стосовно організму ініціює діяльність імунної системи, то з допомогою певних механізмів сигнал тривоги передається на систему гемостазу, а також калікреїн-кінінову, які, виконуючи загальну функцію (у вигляді розвитку запалення з його наступною локалізацією і розрішенням), захищають організм. І навпаки, якщо пошкоджуючий агент задіює спочатку систему гемостазу, то на наступних етапах в реагуванні беруть участь інші системи [186]. Уточнимо, що до гемостатичної відносяться також системи (підсистеми) гемокоагуляції і фібринолізу, а до імунної - фагоцитозу і неспецифічного захисту. Як влучно замітив Дранник Г.Н. [186], наявне розчленування має штучний характер, тоді як насправді існує єдина функціонально цілісна контактна захисна система організму, "система чотирьох систем". Автор відносить до неї, окрім систем гемокоагуляції і фібринолізу, систему комплемента і калікреїн-кінінову.

Кузник Б.И. и др. [287] розглядають як єдине ціле імуногенез, гемостаз і неспецифічну резистентність. Безпосередній зв'язок між системами імунітету, гемостазу і неспецифічною резистентністю здійснюється через макрофаги, тромбоцити, ендотеліоцити судинної стінки, комплемент, фібрoneктин, простагландини і лейкотрієни. Автори не виключають, що каскадні ферментні реакції, які забезпечують гемостаз, фібриноліз і імунний цитоліз, являють собою різні "струмені єдиного потоку".

Розглянемо окремі прояви взаємозв'язків між компонентами контактної захисної системи.

Відомо [586], що лейкоцитам притаманна прокоагулянтна і фібринолітична активність, яка може суттєво змінюватись при змінах імунного статусу. Інкубація лейкоцитів з ендотоксином, комплексом антиген-антитіло і плазмою, обробленою комплементом, завжди призводить до синтезу прокоагулянта. РБТЛ на ФГА супроводжується продукцією тромбопластиноподібного фактора і фактора VIII. Нейтрофіли здатні як активізувати контактну фазу зсідання за рахунок власних кініназ, так і гальмувати зсідання через еластазоподібну протеазу. NK-лімфоцити мають здатність синтезувати активатор плазміногена, яка зменшується водночас із зниженням їх киллерної активності, а також під впливом інгібітора трипсину, але не хімотрипсину і не плазміну. Т-лімфоцити можуть пригнічувати синтез і вивільнення плазміногена В-лімфоцитами. Лімфоцити під впливом тромбіну виділяють сполуки із прокоагулянтною, антигепариновою і фібринолітичною активністю, водночас тромбін стимулює РБТЛ. Лейкоцити здатні руйнувати фібрин шляхом механічного, фагоцитарного і хімічного тромболілізу та "лейкофібринолізу". В лейкоцитах міститься комплекс антикоагулянтів з антитромбіновою і антитромбопластиновою дією, а також протеази, які розщеплюють плазменні фактори зсідання, підлеглі, в свою чергу, впливу трипсинового інгібітора.

Макрофаги і мікрофаги, як відомо, є центральною ланкою, яка визначає реакцію фагоцитозу і продукцію гуморальних неспецифічних факторів захисту - комплемента, лізоцима, інтерферона, а отже, і бактерицидну активність сироватки. В основі явища внутрішньоклітинної персистенції мікробів лежить здатність до антилізоцимоутворення. Головне місце синтезу лізоциму - макрофаги, звідки він поступає в плазму, а потім - в гранулоцити, де депонується, а виведення здійснюється з сечею. До слова, одним із факторів зниження вмісту лізоциму може бути лізоцимурія як наслідок каналцевої дисфункції. Специфічним інгібітором лізоциму є гепарин. Зі свого боку, лізоцим перешкоджає активації фактора XII, гальмує утворення протромбінази, зменшує інтенсивність внутрішньосудинного зсідання крові, попереджує адреналінову гіперкоагуляцію. Разом з тим, макрофаги виділяють в середовище інкубації тканинний тромбопластин, цей процес різко посилюється під впливом ФГА, ендотоксина чи при внесенні лімфоцитів, дія яких опосередкована лімфокінами і блокується гепарином. Вивільнення тромбопластину стимулюється також тромбіном, який одночасно різко стимулює

фагоцитарну активність макрофагів, гальмує їх міграцію, посилює вивільнення антигепаринового фактора і активатора плазміногена. Ще одними стимуляторами продукції тромбопластину виступають імунні комплекси і С3b-компонент комплемента. Моноцити, активовані ліпополісахаридами, імунними комплексами чи лімфокінами, синтезують і інші прокоагулянти, зокрема фактори II, VII, IX, X, фібринуазу, протромбіназу. Синтез прокоагулянтів блокується гідрокортизоном.

Стимуляція моноцитів антигеном в присутності лімфоцитів супроводжується вивільненням ними активатора плазміногена, при цьому чим довше затримується в них фагоцитований матеріал, тим інтенсивніше і триваліше вивільнення. Індуктором даного процесу виступають лімфокіни Т-гелперів і Т-кіллерів. Поряд з тим моноцити здатні вивільняти інгібітори плазміна.

З другого боку, фактори зсідання крові необхідні для прояву функціональних властивостей моноцитів. Так, фактори XIIa і XIa викликають розпластання макрофагів (маркер їх фагоцитарної активності) та гальмування їх міграції. Гепарин різко знижує фагоцитарну активність моноцитів. Введення в очередину тромбіну чи тромбопластину викликає різке зниження вмісту моноцитів в перитонеальній рідині, що зумовлено, мабуть, посиленням їх адгезії до очередини.

При стимуляції фібринолізу, зокрема шляхом інактивації інгібіторів плазміногена, значно підвищується фагоцитарна активність гранулоцитів. Аналогічний ефект чинить плазміноген, виділений із сироватки, при цьому остання без плазміногена позбавлена опсонізуючої активності. Фагоцити і Т-кіллери здатні секретувати урокіназу, причому вивільнення останньої підвищується в процесі фагоцитозу чи цитотоксичної реакції.

За Кузником Б.И. [286], в процесі агрегації тромбоцитів із їх α -гранул вивільняються фібрoneктин, фактор D комплемента, IgG, бактерицидний фактор. Фібрoneктин посилює агрегацію тромбоцитів. До факторів активації тромбоцитів, окрім класичних, належать також компоненти комплемента і ЦІК. При реакції вивільнення фібрoneктин разом із фактором Віллебранда (FW) переходить із тромбоцитів у плазму. При стимуляції тромбоцитів відбувається відщеплення від глікопротеїдів тромбоцитарних мембран сіалових кислот, що демаскує рецептори до FW. Сіалові кислоти зумовлюють негативний заряд ендотелію, що перешкоджає адгезії тромбоцитів. Агрегація тромбоцитів посилюється під впливом IgG та ЦІК. Із тромбоцитів виділено комплекс поліпептидів (ММ 2-10 кД), який уповільнює зсідання крові, має антипротеазні властивості і збільшує експресію рецепторів на Т- і В-лімфоцитах.

В складі тромбоцитів містяться речовини, що гальмують РБТЛ, разом з тим серотонін стимулює її. Кузником Б.И. и др. [291] виділено із тромбоцитів комплекс поліпептидів з ММ 1-10 кД, які *in vitro* активують трансформацію 0-лімфоцитів у Т- і В-лімфоцити. Тромбоцити, стимульовані тромбіном, пригнічують цитотоксичність НК-клітин. В тромбоцитах виявлено фактор, який підвищує фагоцитарну активність лейкоцитів. Разом з тим, відоме явище тромбоцитарного фагоцитозу, при цьому завершеність його складає 60%. Це зумовлено, мабуть, тим, що тромбоцити депонують лізоцим і β -лізенини.

Що стосується судинно-тромбоцитарного гемостазу, то тромбоцити і ендотеліоцити судин тісно функціонально пов'язані. Відомо, що під впливом фосфоліпаз C і A₂ із фосфоліпідів мембрани утворюється арахідонова кислота. При ліпоксигеназному шляху метаболізму із неї за участю пероксидази, дегідрози, глутатіонтрансферази в лейкоцитах утворюються лейкотрієни (ЛТ) A₄, B₄, C₄, D₄. При циклооксигеназному шляху за участю пероксидази утворюється ендопероксид простагландину PgH₂, який надалі трансформується в ендотеліоцитах під впливом простаглінінази у PgI₂, PGE₁, PGE_{1a}, під впливом ізомераз - у PGE₂, PGE_{2a}, редукази - у PGE_{2a}, а у тромбоцитах під впливом тромбоксансинтетази - у тромбоксани TxA₂ і TxB₂. Одним із продуктів циклооксигеназної реакції є МДА та гідроксигептадекатрієнова кислота. Агрегація і адгезія тромбоцитів в значній мірі детермінується співвідношенням TxA₂/PgI₂, джерелами яких є відповідно тромбоцити і судинний ендотелій.

Кузник Б.И. и Ложкина А.Н. [289] показали, що зв'язуючою ланкою між імуногенезом, неспецифічною резистентністю і гемостазом служать також Pg. Їх джерелом, окрім судинних ендотеліоцитів, є також гладенькі м'язи, нирки, травний тракт, легені, серце, макрофаги тощо. Адреналін, гідрокортизон, вільні радикали і перекиси ліпідів гальмують простаглініназу, а отже, і синтез PgI₂. PGE₁ скорочує час рекальцифікації, підвищує толерантність плазми до гепарину (ТПГ), пригнічує фібриноліз. PGE₁ знижує бактерицидну здатність нейтрофілів, не впливаючи на їх фагоцитарну активність. PGE₁ і PGE₂ пригнічують цитолітичну активність Т-лімфоцитів, зменшують їх здатність до бласттрансформації під впливом ФГА, подавляють продукцію ІЛ-2, знижують проліферативний ефект ІЛ-1, індукують Т-супресори, зменшують вміст Т-гелперів, подавляють спонтанну міграцію нейтрофілів. PGE₂, PGE₂ і PGE₂ знижують природну кілерну активність, через активацію АЦ. Низькі дози PGE₂ посилюють фагоцитоз макрофагів, тоді як високі - пригнічують, що опосередковано змінами антилітогенезу.

В лімфоцитах, моноцитах, нейтрофілах, еозинофілах, базофілах, а також ендотелії судин виявлені ЛТ. Їх синтез і вивільнення активується ЛПС, змозаном, компонентами комплемента C3a, C5a. ЛТВ₄ викликає експресію CD8-антигена, рецепторів до ІЛ-2 на Т-лімфоцитах. ІЛ-1 і ІЛ-2 сприяють утворенню ЛТ в клітинах-мішенях. В свою чергу, ліпоксигеназний цикл стимулює ІЛ-1-індуковану продукцію ІЛ-2, а ЛТВ₄ посилює ІЛ-2-залежну проліферацію Т-лімфоцитів і активність НК-клітин. ЛТВ₄ посилює хемотаксис макро- і мікрофагів, вивільнення із лейкоцитів лізоциму, лізосомальних ферментів, стимулює продукцію супероксид-аніона, викликає експресію C3b-рецепторів на нейтрофілах, сприяючи цим фагоцитозу.

Burger D.R. et Vetto M.R. [660] висунута гіпотеза про участь ендотеліоцитів судин у здійсненні клітинної імунної відповіді шляхом вивільнення низки факторів, зокрема колонієстимулюючого, бластогенного,

хемотаксичного, гальмуючого міграцію макрофагів, активації тромбоцитів, антагоніста глюкокортикоїдів тощо. Розвиваючи її, Кузником Б.И. и др. [290] показана здатність ендотеліоцитів відновлювати проліферативну відповідь Т-лімфоцитів на мітогени, ослаблену внаслідок видалення із середовища інкубації макрофагів. Синусний епітелій володіє вираженою фагоцитарною здатністю. Поліпептидний фактор, виділений із судинної стінки (вазонін), значно збільшує число рецепторів на Т- і В-лімфоцитах здорових людей та із вторинними імунodefіцитами, вміст антитіл в сироватці та її бактерицидну активність у щурів. Це поєднується із гіпокоагуляційним ефектом.

Ложкина А.Н. и др. [313] показали, що система комплемента теж виступає як зв'язуюча ланка між імуногенезом і гемокоагуляцією. Зокрема, імунні реакції, активізуючи комплемент, призводять до агрегації тромбоцитів і вивільнення лізосомальних ферментів, які посилюють згортальність крові. Активізація комплемента впливає на коагуляцію через клітини. Так, стимуляція CR_1 сприяє продукції моноцитами тромбопластина і вивільненню нейтрофілами лізосомальних протеаз. Запуск комплементарного каскаду ЛПС і ЦІК призводить в присутності Т-лімфоцитів до синтезу прокоагулянта моноцитами і макрофагами.

У відповідь на С3b, С3a і С5a моноцити і ендотеліоцити синтезують і вивільняють тромбопластин. Зв'язування С5a з рецепторами нейтрофілів індукує їх хемотаксис, дегрануляцію і вивільнення лізосомальних ферментів, тоді як контакт із С3a спричиняє вивільнення гістаміну. Експресія С3b-рецепторів на еозинофілах і нейтрофілах збільшується під впливом лейкотрієнів, підвищений синтез яких супроводжує активізацію комплемента. С1q дозозалежно вкорочує час зсідання, прискорює утворення протромбінази, вкорочує протромбіновий, але не тромбіновий час. Антикоагулянти водночас пригнічують і активність комплемента. Так, антитромбін-III блокує дію С1, α_2 -макроглобулін пригнічує його активацію шляхом зв'язування, гепарин - шляхом конкурентного гальмування розщеплення С4 і С2, а також сприяючи взаємодії С3b із специфічними інгібіторами Н і І.

У здійсненні лізису фібринового згустка під впливом плазміну можуть задіюватися 5 різних ланок регуляції: 1) фактор XII і активні компоненти кініноген-кінінової системи, які активізують С3, С5, фактор В, останній розщеплює і активізує плазміноген; 2) метаболічно активні тромбоцити; 3) активізований білок С і ендотелій судин; 4) активатор плазміногена і протеази, вивільнювані моноцитами і лімфоцитами; 5) фактор XIII, активна форма якого зумовлює зв'язування фібрoneктину із фібрином, що сприяє полімеризації фібрину.

Компоненти комплемента здатні змінювати функціональні властивості тромбоцитів. Зокрема запуск комплементарного каскаду зимозаном або ЛПС бактерій призводить до агрегації і реакції вивільнення тромбоцитів, розвитку тромбоцитопенії і прискорення зсідання крові. Компонент С1q викликає адгезію і розпластання тромбоцитів. Компоненти С3a і С3b викликають вивільнення із макрофагів TxA_2 , а продукти розщеплення С3 і С5 посилюють синтез PgI_2 , що спричиняє незворотню агрегацію. З другого боку, тромбоцити можуть впливати на стан системи комплемента. Зокрема, внутрішньосудинне зсідання крові, спричинене введенням в них тромбіну на тромбопластину, призводить до зниження гемолітичної активності комплемента і компонента С3, проте на фоні тромбоцитопенії дане явище не розвивається. Агрегація тромбоцитів веде до зниження рівня С3. Ендотелій судин нирки здатен фіксувати С1q, С4 і С3. За умов стресу посилюється утворення плазміну, а активізована С1-естераза виснажує компоненти класичного шляху активізації комплемента.

Нарешті, ще однією зв'язуючою ланкою служить фібрoneктин (ФН) [312]. Головне джерело циркулюючого ФН - ендотелій і гепатоцити, він може також синтезуватися макрофагами, нейтрофілами, тромбоцитами, фібробластами тощо. Із плазми ФН здатен переходити в тканини. Діючи на нейтрофіли, макрофаги, тромбоцити, фібробласти, ФН призводить до їх розпластання і прикріплення до колагена, сприяючи цим міжклітинним взаємозв'язкам.

ФН вивільняється із тромбоцитів, стимульованих тромбіном і колагеном. Реакція гальмується теофіліном і PgE_1 . ФН разом із фібриногеном (Ф) сприяє агрегації тромбоцитів в результаті утворення мостиків типу Ф-ФН-Ф. Виявлена пряма кореляція між рівнем ФН та швидкістю агрегації тромбоцитів [409].

ФН зв'язується із α -ланцюгами фібриногену, а також із фібрином, відвертаючи його преципітацію на колагені. ФН зв'язує гепарин, при цьому підвищується біоактивність першого [51].

Включення ФН до складу фібрину підвищує чутливість тромба до дії плазміна. ФН стимулює фібриноліз через макрофаги, які секретують активатор плазміногена, прискорює викликану урокіназою трансформацію плазміногена у плазмін. Lys-плазміноген взаємодіє з фібрином у випадку появи його в циркулюючій крові. В переводі Lys-плазміногену в плазмін приймає участь фібрoneктин, що діє сумісно із тканинним активатором плазміногену або урокіназою, які адсорбуються на фібрині.

ФН чинить протитромботичну дію, підтримуючи розчинність комплексів мономерного фібрину шляхом надання їм сферичності. Проте головним в механізмі протитромботичної дії ФН є його участь у видаленні із кровоплину через систему мононуклеарних макрофагів прокоагулянтів, тромбопластина, активізованих тромбоцитів, розчинного фібрину (Фb), агрегатів фібрину і ПДФ [307].

Навіть при масивному зсіданні крові в судинному руслі не завжди виявляються згустки фібрину. Умови для виникнення СДВСЗ створюються лише при блокаді СМФ і одночасному зниженні рівня ФН. Тому констатована гіпер-ФН-емія може бути інтерпретована як компенсаторна реакція на післярадіаційну гіперкоагуляцію із СДВСЗ.

Макрофаги як синтезують, так і утилізують ФН, який активізує продукцію ними МакФФР, який активує поділ фібробластів. ФН чинить також безпосередню дію на проліферацію фібробластів і продукцію колагена, чим полегшує фібриногенез. ФН стимулює відповідь макрофагів на фактор гальмування їх міграції, має

хемотаксичні властивості. ФН зв'язує мікроорганізми. Встановлено, що ФН може посилювати фагоцитоз не шляхом приєднання до його об'єктів, а за рахунок інтенсивного поглинання вже опсонізованих часток. При ФН-залежному фагоцитозі, орієнтованому, в основному, на небактеріальні об'єкти ендogenous походження, активізація фагоцитів супроводжується включенням неоксидативних механізмів знешкодження, найімовірніше, вивільненням гідролаз. ФН в значній мірі визначає і модулює фагоцитарну функцію системи мононуклеарних фагоцитів. Видалення ФН із сироватки веде до зниження її опсонізуючих властивостей в 2-2,5 рази, натомість інфузія ФН супроводжується нормалізацією її поглинальної здатності.

Рецептори до ФН, в ролі яких виступає молекула C1q, експресують 70% поліморфноядерних лейкоцитів і 58% моноцитів. ФН може взаємодіяти із C1q, зв'язаним із ІК, і служити основою для прикріплення макрофагів. ФН може фіксувати ЦІК на інтимі судин в результаті взаємозв'язку з C1q, який входить до складу ЦІК, що сприяє кліренсу ЦІК макрофагами. Підвищення концентрації ФН в крові при запаленні є причиною посилення фагоцитарної активності макрофагів.

Підвищення вмісту ФН виявлено на ранніх стадіях атеросклерозу, він позитивно корелює із вмістом холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності. Тому це вважається чутливим індикатором утворення в судинах атеросклеротичних бляшок.

Підвищення вмісту ФН в плазмі можна пояснити як уповільненням його руйнування протеазами внаслідок підвищення загальної антипротеазної активності, так і зменшенням його споживання внаслідок ослаблення фагоцитозу патологічних часток, зокрема фібриногену Б та ПДФ; можливо, має місце посилення біосинтезу і/або виходу із тканинних депо як реакція на підвищення рівня ЦІК.

Поглинання ІК і наступне представлення їх імунотоксичним клітинам є ФН-залежною реакцією. Остання гальмується гістаміном. Взаємодія ФН з моноцитами і макрофагами посилює експресію C3b- і Fc-рецепторів, стимулюючи цим імунні процеси. Поверхневозв'язаний ФН виявляється на 20% В-лімфоцитів і 7% Т-клітин, натомість відсутній на Т-лімфоцитах. ФН, взаємодіючи з макрофагами, чинить опосередкований інгібіторний вплив на РБТЛ на ФГА.

Отже, принципово доказано існування взаємозв'язків між системами імунітету і гемостазу, мостиками для яких служать, в числі інших, макрофаги, комплемент, фібрoneктин і тромбоцити, - об'єкти нашого дослідження.

6.2. Міжсистемні гемостазіо-імунні взаємозв'язки

Існує теоретичне положення [44], що в цілісному організмі будь-яка реакція здійснюється узгодженим ансамблем різноманітних систем. Нерідко, передовсім за умов субекстремальних впливів, які не викликають "явних" змін, проте все ж знижують резистентність цілісного організму і порушують його гомеостаз, впливаючи на внутрішні зв'язки в процесі життєдіяльності, реакція організму взагалі не може бути зафіксована, якщо аналізувати лише зміни середніх значень тих чи інших параметрів. За цих обставин слід застосовувати кореляційний підхід, який дозволяє оцінити взаємозв'язок між показниками і з фізіологічної точки зору відображує процеси синхронізації в роботі регуляторних систем. Зменшення синхронізації (тобто зменшення коефіцієнтів взаємної кореляції) при збереженні високого ступеня напруження механізмів регуляції вказує на явища перенапруження і астенизації в системі управління. Отже, виявлені закономірності зміни взаємної кореляції між численними показниками мають діагностичну та прогностичну цінність. Для отримання інтегрального показника, який відображав би численні взаємовідносини показників гомеостазу, авторами пропонується вивчати не попарну кореляцію показників, а суму коефіцієнтів кореляції, яка, як мультипараметричний показник, всесторонньо відображує складні регуляторні процеси під час розвитку загальних адаптаційних реакцій.

Інша група авторів [400] пропонує для виявлення прихованого дисбалансу імунної системи, що співзвучно з нашим завданням, вираховувати два коефіцієнти: спряження (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до кількості можливих кореляційних зв'язків) і тісноти зв'язків (відношення кількості вірогідних кореляційних зв'язків до такої невірогідних). Наш попередній досвід показав, що інформативність обидвох коефіцієнтів дублюється, так що можна обмежитися першим з них.

Про власне діагностичне значення аналізу системних кореляційних зв'язків організму говорить також Войтенко В.П. [123]. Стосовно різних систем організму причинно-наслідкові зв'язки між окремими функціями (і кореляції як статистичний прояв цих зв'язків) мають в процесі формування хвороби і одужання неодинакову динаміку. Виділяють кілька вузлових позицій, навкруги яких відбуваються події. Функціональне напруження визначає "мобілізовану" взаємну ув'язку процесів життєдіяльності, а функціональна втома супроводжується "демобілізацією". Хвороба супроводжується "аварійною" стратегією узгодженого підпорядкування всіх ресурсів меті виживання; неузгодженість в декомпенсованих і безповоротних її стадіях відображає розпад організму як цілісності, його перехід до стану конкуренції, а не взаємодії, підсистем.

Взявши за основу такий методологічний підхід, пропонуємо власну модифікацію його. В якості підготовчого етапу створюються матриці коефіцієнтів лінійної кореляції між показниками гемостазу, з одного боку, та фагоцитарної, Т- і В-клітинної ланок імунітету - з іншого боку, окремо для кожної із груп ліквідаторів. На наступному етапі на основі таких матриць будувались гістограми модулів коефіцієнтів кореляції (табл. 6.1 і 6.2) з використанням найуживаніших інтервалів, які характеризують градацію тісноти (сили) зв'язків: слабку ($<0,3$), помірну ($0,3-0,5$), значну ($0,5-0,7$), сильну ($>0,7$).

З огляду на наявність як позитивних, так і негативних кореляційних зв'язків, математично коректніше, за аналогією до обчислення дисперсії, вираховувати суму не коефіцієнтів кореляції (r), як пропонують [44], а

коефіцієнтів детермінації ($R=r^2$), точніше квадратний корінь цієї суми. Далі, з метою нівелювання кількості залучених до аналізу пар, котрі можуть відрізнятися в різних серіях, доцільніше оперувати із середньою величиною суми коефіцієнтів детермінації.

Принцип аналізу полягає в тім, що по осі ординат відкладається величина коефіцієнта спряження (КС) між параметрами гемостазу, з одного боку, і фагоцитарної та Т,В-ланок - з другого боку, а по осі абсцис - індекси D чи T відхилення від норми цих ланок у кожній із груп ліквідаторів. Таким чином можна проаналізувати міру спряження гемостазу з імунітетом в різних фазах патологічного процесу.

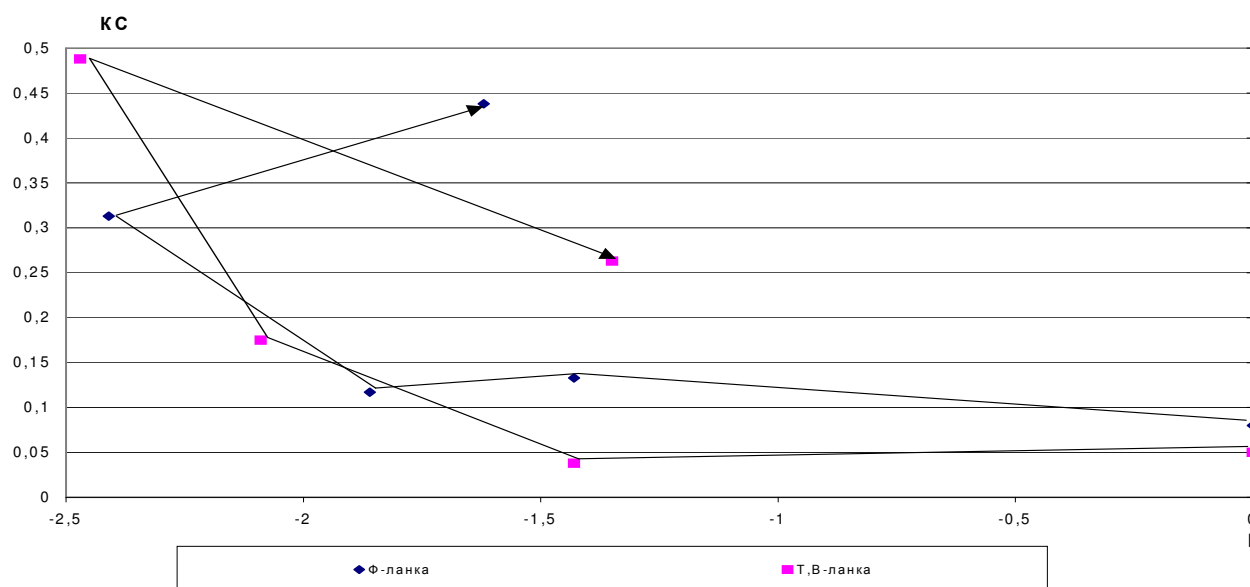
Таблиця 6.1

Міжсистемні взаємозв'язки між параметрами фагоцитарної ланки імунітету та гемостазу у різних категорій ліквідаторів

Параметр (n=128)	Частість Іrl, %				КС
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	
Уролітіаз асептичний	76,5 ±3,8	18,0 ±3,4	5,5 ±2,0	0	0,133
Калькульозний пієлонефрит латентний	82,0 ±3,4	12,3 ±2,9	5,5 ±2,0	0	0,117
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	48,4 ±4,4	25,8 ±3,9	25,8 ±3,9	0	0,438
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	60,9 ±4,3	25,8 ±3,9	7,8 ±2,4	5,5 ±2,0	0,313

Як бачимо на рис. 6.1, при асептичному уролітіазі мінімально виражені відхилення параметрів Т- і В- ланок (активізація В-ланки врахована з протилежним знаком) асоціюються із мінімальним їх спряженням із параметрами гемостазу.

Рис. 6.1. Паттерн коефіцієнтів спряження між параметрами гемостазу і індексами D Ф- та Т,В-ланок імунітету



Суттєва детермінація, критерієм якої є Іrl, більший ніж 0,7, цілком відсутня, значна кореляція ($r=-0,50$) має місце лише між вмістом тромбоцитів і РБТЛ на ФГА. Поглиблення імунодисфункції при розвитку на фоні уролітіазу латентного пієлонефриту супроводжується посиленням міри спряження гемостазу із Т- і В-ланками імунітету. При цьому, за відсутності сильних зв'язків кількість значних зв'язків зростає, а саме: між вмістом тромбоцитів і популяції Т-лімфоцитів ($r=-0,56$), їх теофілінрезистентної ($r=-0,55$) і теофілінчутливої ($r=-0,51$) субпопуляцій, а також між рівнем фібриногену Б та вмістом "активних" Т-лімфоцитів ($r=-0,58$). За умов маніфестації запального процесу досягаються максимуми як імунодисфункції (депресії Т-ланки в поєднанні із активацією В-ланки), так і гемостазо-імунного спряження. Констатовано низку сильних зв'язків, передовсім між протромбіновим індексом та вмістом теофілінчутливих ($r=0,93$), теофілінрезистентних ($r=0,75$) Т-лімфоцитів, як і Т-популяції в цілому ($r=-0,88$); між вмістом тромбоцитів та Т-лімфоцитів ($r=0,80$) і їх теофілінрезистентної субпопуляції ($r=0,75$), а також РБТЛ ($r=0,86$). Натомість стихання запалення супроводжується помірним

послабленням такого спряження (знову зникають сильні зв'язки) в поєднанні із вираженішим зменшенням імунодисфункції.

Таблиця 6.2

Міжсистемні взаємозв'язки між параметрами Т- і В-ланок імунітету та гемостазу у різних категорій ліквідаторів

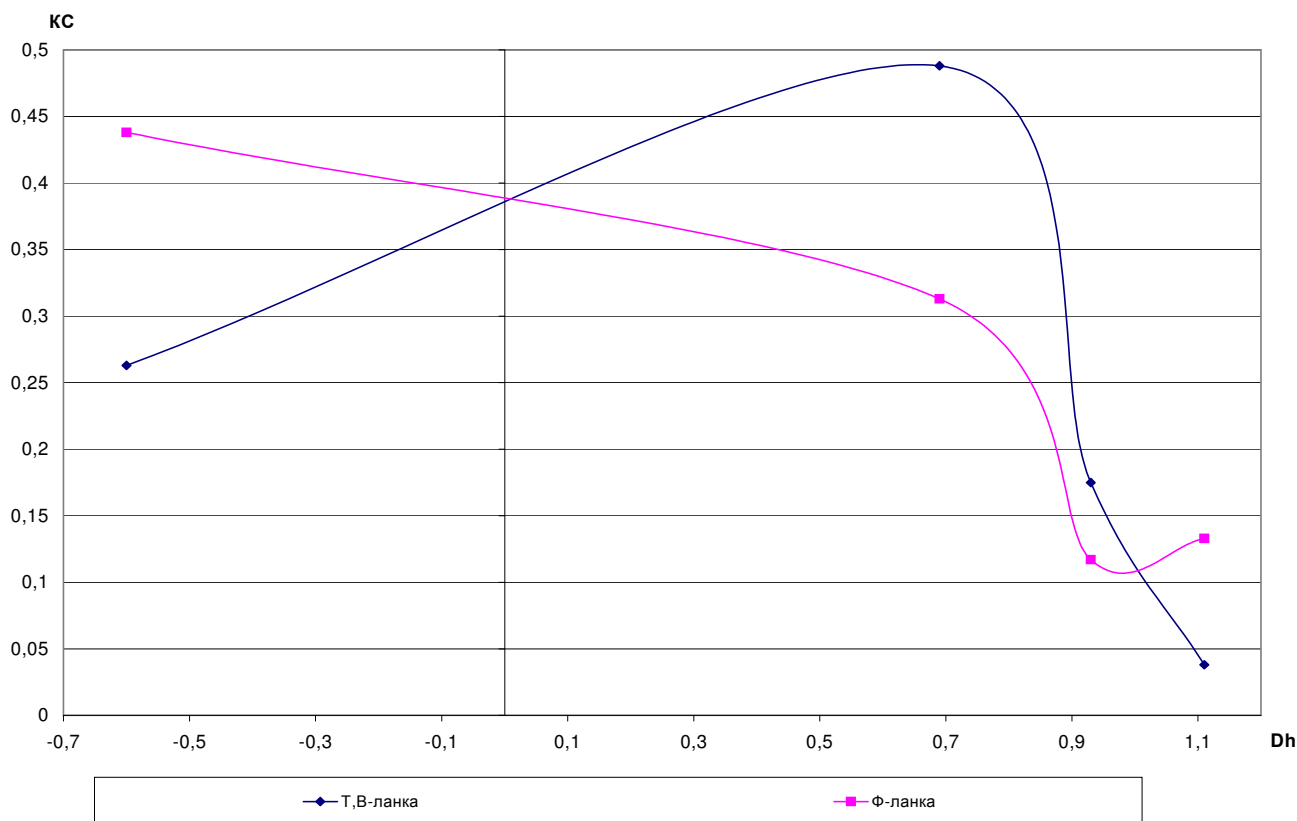
Параметр (n=160)	Частість ІІІ, %				КС
	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	
Група					
Уролітіаз асептичний	88,8 ±2,5	10,6 ±2,4	0,6 ±0,6	0	0,038
Калькульозний пієлонефрит латентний	72,5 ±3,5	23,7 ±3,4	3,8 ±1,5	0	0,175
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	64,4 ±3,8	24,4 ±3,4	11,2 ±2,5	0	0,263
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	43,7 ±3,9	23,1 ±3,3	26,9 ±3,5	6,3 ±1,9	0,488

Послідовний хід (паттерн) гемостазо-фагоцитарних відносин трохи відхиляється від такого гемостазо-Т-В-клітинних. По-перше, КС майже однаково низький як при асептичному уролітіазі, так і при латентному КПН. В обох фазах не виявлено жодного сильного зв'язку. В активній фазі мають місце сильні зв'язки, передовсім між гематокритом і відносним нейтрофіліозом ($r=0,80$), мікробною ємністю ($r=0,82$), бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=0,74$) та активністю лізоциму сироватки ($r=0,72$). Час тесту толерантності плазми до гепарину пов'язаний із активністю фагоцитозу ($r=-0,72$) та індексом бактерицидності нейтрофілів ($r=-0,74$). Нарешті, протромбіновий індекс корелює із вмістом в крові макрофагів ($r=-0,74$). По-друге, асоційована із ремісією редукція депресії фагоцитозу супроводжується дальшим посиленням спряження його параметрів з такими гемостазу, правда, за рахунок лише значних зв'язків.

Принципово аналогічні відповідні паттерни виявляються при застосуванні для оцінки імунодисфункції індекса Т.

На рис. 6.2 показана еволюція тромбофілії та гемостазо-імунної взаємодії. Видно, що в процесі переходу від асептичного уролітіазу до латентного КПН з подальшою його маніфестацією зменшення тромбофілії супроводжується майже лінійним посиленням спряження параметрів гемостазу з такими Т- і В-ланок імунітету.

Рис. 6.2. Паттерни коефіцієнтів спряження параметрів гемостазу і Т.В- та Ф-ланок імунітету



Разом з тим, настання фази ремісії асоціюється, поряд із реверсією тромбофілії, зниженням КС. Натомість відсутність динаміки гемостазо-фагоцитарного спряження на першому етапі еволюції трансформується надалі у інверсну залежність між індексом тромбофілії і КС.

Попри наявність відомостей про тісні взаємозв'язки між параметрами імунітету і гемостазу, в жодній із відомих нам робіт з урології, в яких у хворих визначалися параметри обидвох систем, взаємозв'язки не аналізувалися, а автори, на жаль, обмежувалися паралельним викладом величин параметрів.

Так, Арбулієв М.Г. і др. [33], обстеживши хворих із гострим калькульозним пієлонефритом, зі сторони імунного статусу констатували зниження фагоцитарної активності нейтрофілів на 20%, фагоцитарного числа - на 40%, завершеності фагоцитозу - на 21%, що в поєднанні із нормальним рівнем лейкоцитів крові зумовило її низьку фагоцитарну ємність і абсолютний фагоцитарний показник (мікробну ємність). Вміст комплемента складав 75% контрольного рівня, натомість лізоциму - майже дорівнював йому (94%), знижуючись лише у випадках вираженої піурії і бактерійурії. Мало місце зниження абсолютного вмісту Т-лімфоцитів на 40%, відносно їх кількості - на 30%, а В-лімфоцитів - відповідно на 49% і 47%. Водночас виявлено зниження вмісту IgM на 78%, IgA - на 40% в поєднанні із підвищенням IgG на 82%. На цьому ж тлі зареєстровано гіперкоагуляційний зсув гемостазу, що проявлялося у вкороченні часу згортання крові на 57%, часу рекальцифікації плазми - теж на 57%, протромбінового часу - на 73%, підвищенні концентрації фібриногену на 75%. Водночас із гіперкоагуляцією знижувалася фібринолітична активність крові на 49%, вміст вільного гепарину - на 27% в поєднанні із підвищенням толерантності до нього плазми на 36%. Разом з тим, вміст тромбоцитів виявився нижчим від нормального на 51%. Описані зміни гемостазу супроводжувалися значними змінами реологічних властивостей крові: уповільненням текучості на 46%, підвищенням в'язкості на 50%, гематокриту - на 9%, коефіцієнта агрегації еритроцитів - на 29%. Поліпшення імунних показників під впливом лікування - підвищення абсолютної кількості Т-лімфоцитів на 29%, В-лімфоцитів - на 44%, вмісту IgM - на 18%, IgA - на 51%, зниження вмісту IgG на 62% - супроводжувалося підвищенням фібринолітичної активності крові на 40%, її текучості - на 33%, вірогідним зниженням рівня фібриногену (цифри не наведені).

Коваленко В.М. та ін. [502] у хворих на хронічний пієлонефрит у фазі загострення констатували пригнічення клітинної і активацію гуморальної ланок імунітету - з одного боку, та гіперкоагуляцію і пригнічення фібринолізу - з іншого. Зокрема, відносний вміст Т-лімфоцитів був знижений стосовно донорів на 13-15%, Т-гелперів - на 25-27%, Т-супресорів - на 27-32%, РБТЛ на ФГА - на 9,7-10,4%, натомість В-лімфоцитів - підвищений на 34-33%, ЦІК - на 90-105%. Відзначена імунодисфункція супроводжувалася підвищенням концентрації фібриногену на 94-97,5%, максимальної згортальної активності - на 13,5-11,8%, прокоагуляційної активності - на 26-33% в поєднанні із зниженням фібринолітичної активності на 53-51%. Стандартна антибактеріальна терапія спричиняла деяке зменшення вираженості як імунодисфункцій: підвищення вмісту Т-лімфоцитів до 90,5% контрольного рівня, Т-супресорів - до 80%, зниження В-лімфоцитів до 127%, ЦІК - до 158% при відсутності змін Т-гелперів (76%) і РБТЛ (91,8%), так і гіперкоагуляції: зниження фібриногену до 160%, максимальної згортальної активності (МЗА) - до 109,6%, прокоагуляційної активності (ПКА) - до 122%, підвищення фібринолітичної активності (ФЛА) до 55% контрольного рівня. Додаткове застосування вобензиму суттєво поліпшувало як імуномодуючий, так і антикоагуляційний ефекти терапії: імунологічні параметри досягали, відносно контрольних, 100% (Т-лімфоцити), 79,5% (гелпери), 99% (супресори), 97,6% (РБТЛ), 97,5% (В-лімфоцити), 112% (ЦІК), гемостазіологічні - 129% (фібриноген), 101,3% (МЗА), 104% (ПКА), 93% (ФЛА).

Геєв Ю.В. і Ткаченко С.В. [135] провели паралельні імунологічні і гемостазіологічні дослідження у 18-21-річних породіль із хронічним гестаційним пієлонефритом через 3 міс. після пологів. На жаль, автори у таблиці результатів не приводять показників референтної групи, що значно утруднює їх аналіз. Тим не менше, орієнтуючись на літературну норму [97], можна констатувати у них, на фоні нормальної загальної кількості лімфоцитів (1,92-1,94 Г/л), суттєве зниження відносного вмісту CD3⁺-, CD4⁺- і CD8⁺-клітин, незначне підвищення CD22⁺- і CD16⁺-клітин, при відсутності відхилень концентрації IgG, що поєднувалося із помірним підвищенням IgM та IgA. Імунодисфункція супроводжувалася нормальним вмістом тромбоцитів (262-268 Г/л), фібриногену А (3,3-3,2 г/л) в поєднанні із підвищенням індексу тромбопластичного потенціалу (27,2-26,2 ум. од.), концентрації продуктів деградації фібрину (2,9 г/л), вираженою реакцією на фібриноген Б (3 бали).

Стандартна бальнеотерапія вірогідно не впливала ні на імунологічні показники (зміни в межах -17÷+11% від початкових), ні на гемостазіологічні (-9÷+2%), за винятком ослаблення реакції на фібриноген Б на 1 бал. Натомість додаткове застосування плазмаферезу суттєво пом'якшувало як імунодисфункцію, що проявлялося у підвищенні вмісту CD3⁺-клітин на 30%, CD8⁺-клітин - на 72%, IgG - на 20%, зниженні вмісту CD4⁺-клітин на 15%, CD22⁺-клітин - на 26%, CD16⁺-клітин - на 24% при відсутності суттєвих змін загального вмісту лімфоцитів, IgA, IgM, так і прояви СДВЗ (гіперкоагуляцію з фібринолізмом), про що свідчить зниження концентрації фібриногену А на 28%, продуктів деградації фібрину на 48%, індексу тромбопластичного потенціалу на 16%, інтенсивності реакції на фібриноген Б на 2 бали в поєднанні із підвищенням вмісту тромбоцитів на 8%.

Аль-Шукри С.Х. і др. [25] аналогічні дослідження провели на хворих обох статей із хронічним калькульозним пієлонефритом в фазі латентного перебігу запалення. Авторами констатовано на фоні близьких до контрольних абсолютних величин зниження відносного вмісту загальних лімфоцитів на 11%, CD4⁺-лімфоцитів - на 12% в поєднанні із підвищенням вмісту CD8⁺-клітин на 29%, що дало зниження ІРІ на 32%, підвищення РГМЛ з КонА на 39%, зниженням В-Ig⁺-лімфоцитів - на 57%, яке супроводжувалося підвищенням концентрації IgM на 33%, IgG - на 40%, IgA - на 62%, γ -глобулінів - на 37,5% при близьких до норми відносних і абсолютних показниках CD3⁺-клітин. Фагоцитарна ланка імунітету характеризувалася нормальними показниками

лізосомально-катіонного тесту і стимульованого зимозаном НСТ-тесту, натомість базальний рівень останнього складав лише 25% контролю. Така імунодисфункція супроводжувалася гіперкоагуляцією: вкороченням часу рекальцифікації плазми на 20%, активованого протромбінового часу - на 7%, підвищенням вмісту фібриногену - на 18%, фібринстабілізуючого фактора - на 11%, ретракції кров'яного згустка - на 19% в поєднанні із пригніченням фібринолітичної активності: цільної крові - на 49,5%, евглобулінової фракції - на 14%, при нормальному вмісті тромбоцитів та тривалості тромбінового часу. Позитивна динаміка імунологічних показників, спричинена лікуванням, супроводжувалася сприятливими змінами коагуляції і фібринолізу. Зокрема, знижений відносний вміст лімфоцитів зростає на 6%, абсолютний - на 10%, ІРІ - на 36% (за рахунок підвищення $CD4^+$ -клітин на 12,5% і зниження $CD8^+$ -клітин на 17%), В-Ig⁺-лімфоцитів - на 76%, натомість знижувалися підвищені РГМЛ з КонА - на 9%, ІgА - на 12%, γ -глобулінів - на 19%, але не ІgG (на 3%) і ІgМ (на 5%). Базальний НСТ-тест досягав 58% контролю, стимульований - 90%, натомість ЛКТ залишався без змін, як і вміст $CD3^+$ -клітин.

З другого боку, суттєво подовжувався вкорочений час рекальцифікації (на 18%), підвищувалася знижена фібринолітична активність крові (на 80%) і евглобулінової фракції (на 15%) при несуттєвих, але все ж сприятливих змінах решти параметрів коагулограми.

Цветних В.Е. і др. [584] порівнювали деякі параметри гемостазу і імунітету у хворих на калькульозний пієлонефрит в активній фазі. Виявилося, що в групі із середнім рівнем фібриногену, який відповідає нормі ($3,1 \pm 0,98$ г/л), фагоцитарний індекс склав $94,0 \pm 3,3\%$, фагоцитарне число - $13,9 \pm 1,2$, тоді як гіперфібриногенемія ($5,46 \pm 0,89$ г/л) поєднувалася із нижчою на 17% активністю фагоцитозу і на 37% - його інтенсивністю. Правда, при цьому абсолютний вміст нейтрофілів виявився вдвічі вищим, так що як фагоцитарна, так і мікробна ємність, за нашими розрахунками, перевищили попередні відповідно на 73% і 9%. В інших групах різниця рівнів фібриногену +39% супроводжувалася вищим ФІ на 6%, ФЧ - на 25%, ІgМ - в 2,25 раза, ІgА - в 3,5 раза. Проте і в даному дослідженні кореляційний аналіз не був проведений, що й спонукало нас до його здійснення.

Отже, компоненти системи гемостазу, тісно переплітаючись із компонентами Т-, В- і фагоцитарної ланок імунної системи, створюють комплекс контактних захисних систем організму від впливу пошкоджувальних чинників.

Отже, якщо розглядати асептичний уролітіаз як асептичну фазу калькульозного пієлонефриту, можна заключити, що, по-перше, динаміка імунодисфункції, яка визначає фази калькульозного пієлонефриту, закономірно пов'язана із динамікою тромбофілії; по-друге, міра спряження параметрів імунітету і гемостазу підлегла фазним змінам.

6.3. Внутрішньосистемні взаємозв'язки між Т-, В- і фагоцитарною ланками імунітету

Згідно з концепцією Лебедева К.А. і Понякиной І.Д. [296], ступінь активності імунної системи тісно пов'язаний з рівнем спряження її компонентів. У здорових осіб із відносно спокійним станом імунної системи кількість і інтенсивність взаємозв'язків між компонентами мінімальні; при розвитку запального процесу, в період активної роботи імунної системи, спряження компонентів різко, в кілька разів, зростає; при сприятливому завершенні процесу зв'язаність знову знижується. Якщо вважати, що рівень спряження параметрів відображає ступінь напруження імунної системи, то підвищення спряження в процесі інфекційного захворювання можна розцінити як "синдром напруження". Зв'язаність посилюється за рахунок нагромадження імунокомпетентних клітин в певних місцях, активації синтезу медіаторів, збільшення кількості рецепторів, які сприймають регуляторні сигнали. Зв'язаність подвоюється в період 7-12 років порівняно із 3-річним, в періоді 18-40 років спостерігається стабілізація, після чого - повторний ріст, так що у 70-90-річних ступінь її знову подвоюється порівняно із середнім віком. Якщо у дітей посилення спряження зумовлене включенням нових компонентів і елементів гормональної регуляції, то в старечому віці - прискоренням процесів руйнування, катаболізму, ростом числа мікрозапальних процесів. Ремісія хронічного запалення ("практично здоровий") характеризується підтриманням високого рівня зв'язаності імунних компонентів, при переході у фазу загострення спряження компонентів імунної системи порівняно із вже наявним її високим рівнем не лише не зростає, але навіть може суттєво знизитись. При відновленні ремісії зв'язаність знову підвищується. Високий рівень спряження в фазі ремісії автори пояснюють триваючою боротьбою із персистуючою інфекцією, що підтримує компенсований рівень. Спад зв'язаності при декомпенсації, тобто при загостренні, пояснюється зломом ефективної роботи імунної системи після тривалого напруження в умовах ремісії. Зв'язаність зменшується також у важких випадках гострого процесу, що переходить у декомпенсовану фазу, при цьому спостерігається спад до значень, нижчих від таких у здорових.

Базуючись на викладеній концепції, нами проаналізовано в кожній групі ліквідаторів кореляційні взаємозв'язки між параметрами всередині фагоцитарної ланки (табл.6.3), об'єднаної Т,В-ланки (табл.6.4), а також між обидвома ланками (табл.6.5) з побудовою гістограм і обчисленням коефіцієнтів спряження.

На першому етапі відтворено сумісну динаміку індексів D, які характеризують стан фагоцитарної (на основі 17 показників) та Т,В-клітинної (на основі 20 показників) ланок імунітету, з одного боку, і коефіцієнтів спряження показників в межах кожної із ланок - з другого боку - в процесі еволюції етапами: норма - асептичний уролітіаз - латентний КПН - активний КПН - ремісія. Виявилось (рис. 6.3), що навіть за відсутності супутнього інфекційно-запального процесу в ураженій нирці має місце певний, практично однаковий, рівень напруження обох ланок імунної системи, який поєднується із незначною, знову ж однаковою мірою, їх дисфункцією.

Очевидно, це зумовлено наявністю хронічних вогнищ інфекції в жовчовому міхурі та товстому кишківнику. Трансформація асептичної фази у латентну інфекцію супроводжується приблизно в однаковій мірі поглибленням імунодисфункції, разом з тим зміни коефіцієнта спряження носять дискордантний характер: якщо напруженість у фагоцитарній ланці дещо знижується, то у Т,В-клітинній - стрімко зростає. Подальше однакове поглиблення імунодисфункції обидвох ланок в фазі активного пієлонефриту супроводжується досягненням приблизно однакової міри спряження їх параметрів, знову ж внаслідок дискордантних змін.

Таблиця 6.3

Внутрішньосистемні взаємозв'язки між параметрами фагоцитарної ланки імунітету у різних категорій ліквідаторів

Параметр (n=120)	Частість ІІІ, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	55,8 ±4,5	25,8 ±4,0	11,7 ±2,9	6,7 ±2,3	0,367
Калькульозний пієлонефрит латентний	55,0 ±4,6	27,5 ±4,1	10,8 ±2,8	6,7 ±2,3	0,317
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	40,8 ±4,5	31,7 ±4,3	18,3 ±3,5	9,2 ±2,6	0,500
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	38,3 ±4,4	31,7 ±4,3	17,5 ±3,5	12,5 ±3,0	0,500

Таблиця 6.4

Внутрішньосистемні взаємозв'язки між параметрами Т- і В-ланок імунітету у різних категорій ліквідаторів

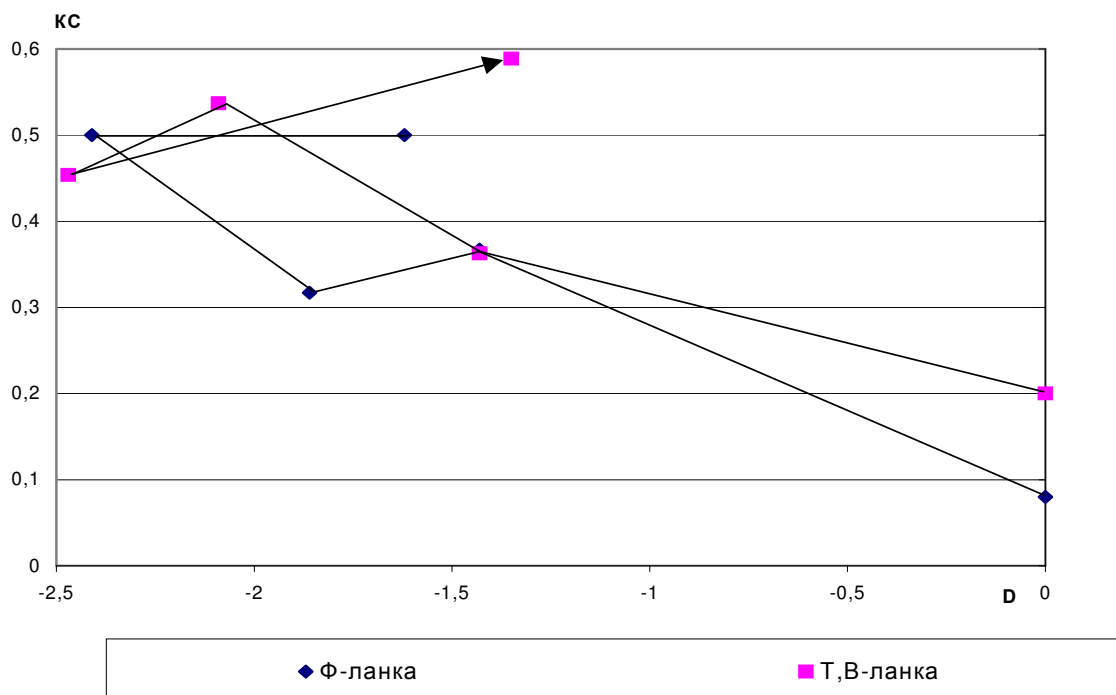
Параметр (n=190)	Частість ІІІ, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	50,0 ±3,6	24,7 ±3,1	14,2 ±2,5	11,1 ±2,3	0,363
Калькульозний пієлонефрит латентний	36,8 ±3,5	26,3 ±3,2	19,5 ±2,9	17,4 ±2,8	0,537
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	34,2 ±3,4	25,3 ±3,2	17,9 ±2,8	22,6 ±3,0	0,589
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	44,7 ±3,6	20,5 ±2,9	15,8 ±2,7	18,9 ±2,8	0,454

Таблиця 6.5

Внутрішньосистемні взаємозв'язки між параметрами фагоцитарної та Т- і В-ланок імунітету у різних категорій ліквідаторів

Параметр (n=320)	Частість ІІІ, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	70,9 ±2,5	23,1 ±2,4	5,3 ±1,3	0,6 ±0,4	0,228
Калькульозний пієлонефрит латентний	50,3 ±2,8	31,6 ±2,6	13,1 ±1,9	5,0 ±1,2	0,388
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	59,7 ±2,7	23,8 ±2,4	10,9 ±1,7	5,6 ±1,3	0,328
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	59,4 ±2,7	23,75 ±2,4	13,75 ±1,9	3,1 ±1,0	0,334

Рис. 6.3 Паттерни коефіцієнтів спряження внутрішньосистемних параметрів Φ - і Т,В-ланок імунітету, оцінених індексом D



Досягнення ремісії запалення разом з редукцією імунодисфункції асоціюється із максималізацією напруження у Т,В-ланці при збереженні на попередньому, все ж високому, рівні КС в фагоцитарній ланці.

Застосування індексу Т призводить, в принципі, до аналогічних висновків.

В клініці добре відомі і інші варіанти розвитку хронічного КПН: безпосередній перехід латентного процесу в фазу ремісії, як і активної фази у латентну. Тому мають право на розгляд і інші паттерни. Зокрема, можна вважати, що досягнення ремісії латентного КПН супроводжується з боку фагоцитарної ланки, передовсім, посиленням спряження її компонентів при збереженні рівня депресії, натомість в Т,В-ланці разом із підвищенням КС суттєво зменшується вираженість імунодисфункції. За іншого паттерну: переходу активного процесу у латентний - саме у фагоцитарній ланці послаблюються водночас і напруження, і депресія, тоді як у Т,В-клітинній редукція дисфункції не лише менш відчутна, а й досягається за рахунок росту напруження її функціонування.

На заключному етапі була відстежена еволюція процесу за динамікою коефіцієнтів спряження параметрів контактних захисних систем, як внутрішньосистемного, так і міжсистемного, в поєднанні із змінами імунного статусу в цілому, оціненого індексами D і Т, що охоплюють 27 показників.

Таблиця 6.6

Внутрішньосистемні і міжсистемні взаємозв'язки (коефіцієнти спряження) між параметрами контактних захисних систем

Параметр	Ф	ТВ	ФТВ	ФГ	ТВГ
Група					
Уролітіаз асептичний	0,367	0,363	0,228	0,133	0,038
Калькульозний пієлонефрит латентний	0,317	0,537	0,388	0,117	0,175
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	0,500	0,589	0,328	0,438	0,263
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	0,500	0,454	0,334	0,313	0,488

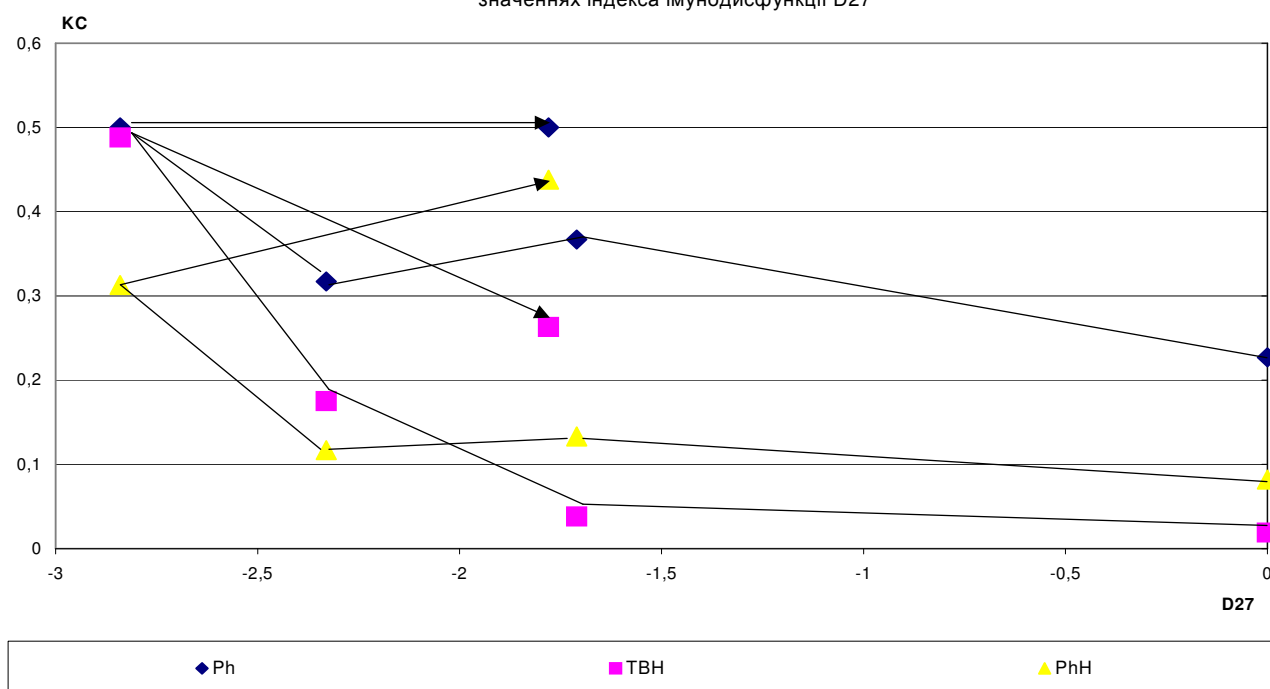
Примітка. Ф - фагоцитарна ланка імунітету, ТВ - Т- і В-ланки, Г - гемостаз.

Виявлено два паттерни (табл. 6.6). Перший паттерн стосується передовсім скорельованості параметрів Т,В-ланки імунітету і гемостазу (рис. 6.4).

У осіб з асептичним уролітіазом коефіцієнт спряження мінімальний, розвиток латентного пієлонефриту супроводжується його підвищенням; максимальне спряження параметрів виявлено у активній фазі, тоді як перехід у фазу ремісії асоціюється із зменшенням коефіцієнта.

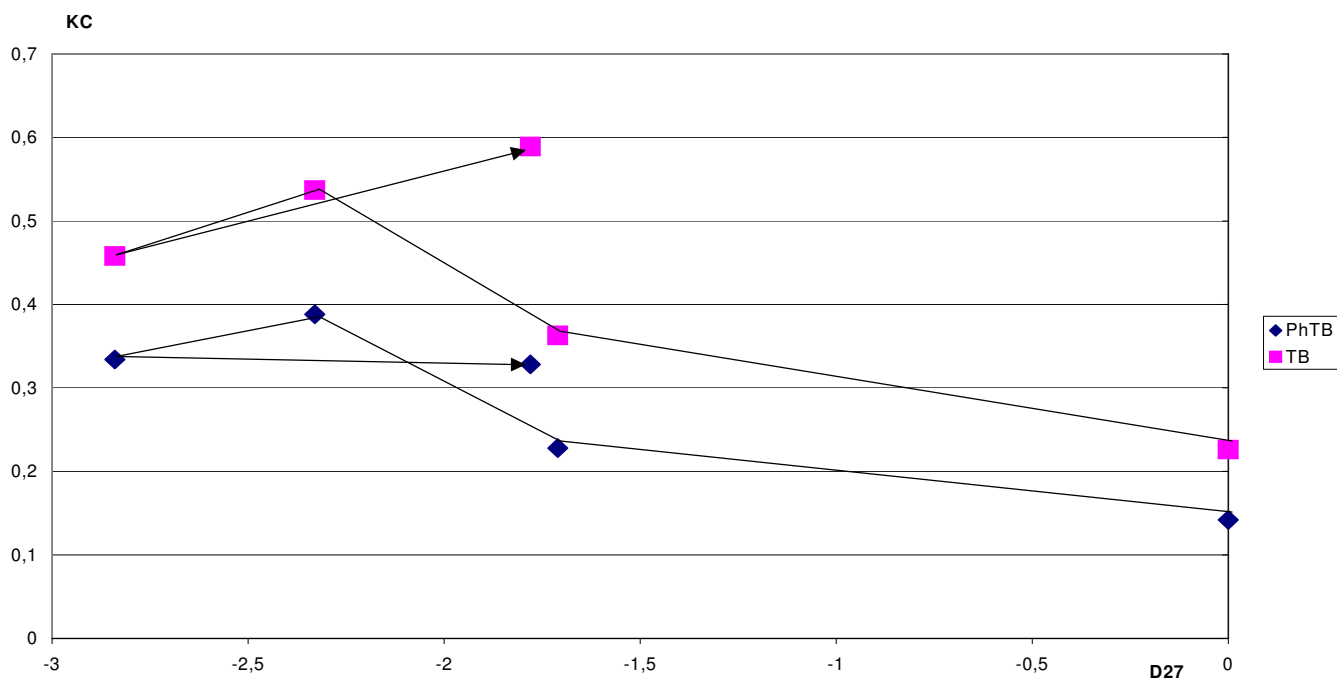
Внутрішньосистемна скорельованість параметрів фагоцитарної ланки та її ж і гемостазу характеризується незначним зниженням коефіцієнтів при переході від асептичного уролітіазу до латентного запалення з наступним їх суттєвим підвищенням у активній фазі та фазі ремісії.

Рис.6.4. Перший паттерн коефіцієнтів спряження між параметрами контактних захисних систем при різних значеннях індекса імунодисфункції D27



При другому паттерні (рис. 6.5) спряження між Т,В-ланкою і фагоцитозом та внутрішньосистемне між параметрами Т,В-ланки зростає при переході від асептичного уролітіазу до латентного запалення, проте активація процесу поєднується із незначним зниженням коефіцієнтів з наступним підвищенням при настанні ремісії.

Рис.6.5. Другий паттерн коефіцієнтів спряження між параметрами контактних захисних систем при різних значеннях індекса імунодисфункції D27



Інший підхід, згаданий напочатку, полягає у аналізі скорельованості (за середнім коефіцієнтом детермінації r^2) найлабільніших параметрів імунітету та контактних захисних систем.

Таблиця 6.7

Скорельованість активності лізоциму з іншими параметрами імунітету і гемостазу у різних груп ліквідаторів з урологічною патологією

Параметр		ФЛ	ТВЛ	Гемостаз
Група	(I)	(15)	(20)	(8)
Уролітіаз асептичний	r^2	0.076	0.110	0.030
	μ	0.022	0.029	0.008
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0.088	0.060	0.060
	μ	0.019	0.016	0.027
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0.121	0.169	0.120
	μ	0.021	0.035	0.061
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	r^2	0.179	0.101	0.147
	μ	0.045	0.040	0.061

Примітка: ФЛ - фагоцитарна ланка імунітету; ТВЛ - Т- і В-клітинні ланки імунітету; в дужках - число пар; r^2 - середня величина коефіцієнта детермінації; μ - його середня похибка.

Виявлено, що активність лізоциму (табл. 6.7) найтісніше скорельована з параметрами фагоцитозу у осіб з КПН у фазі активності. Найтісніші зв'язки - із абсолютним вмістом мікрофагів ($r=0,71$) і бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=0,67$). У фазі ремісії чи латентного процесу спряження зменшується (мають місце лише помірні зв'язки з активністю і завершеністю фагоцитозу), досягаючи мінімальної величини у осіб без пієлонефриту. Аналогічна динаміка простежується стосовно скорельованості активності лізоциму з параметрами гемостазу. При цьому в активній фазі найтісніша кореляція з гематокритом ($r=0,72$), в фазі ремісії - із фібриногеном Б ($r=-0,63$), латентній - із вмістом тромбоцитів ($r=0,49$). Разом з тим, максимальна величина середнього коефіцієнта детермінації активності лізоциму параметрами Т,В-ланки виявлена у фазі ремісії. Визначальними є зв'язки із вмістом Т-гелперів/індукторів ($r=0,68$) і IgG ($r=0,61$). Якщо прийняти, що патогенез калькульозного пієлонефриту проходить через наступні фази: асептичний уролітіаз - латентний процес - активна фаза - фаза ремісії, то складається враження, що спочатку зниження активності лізоциму супроводжується посиленням його скорельованості з параметрами гемостазу і фагоцитозу при ослабленні взаємозв'язків з параметрами Т,В-ланок. Перехід латентного процесу у активний асоціюється із підвищенням рівня взаємодії лізоциму з імунними параметрами до початкового та досягненням максимального спряження із параметрами фагоцитозу і гемостазу. Стихання запального процесу в нирках супроводжується ослабленням спряження лізоциму з параметрами гемостазу і фагоцитозу в поєднанні із досягненням максимуму скорельованості з параметрами Т,В-ланки.

ІБЦ нейтрофілів мінімально спряжений із всіма трьома системами у осіб із асептичним уролітіазом (табл.6.8).

Таблиця 6.8

Скорельованість індексу бактерицидності нейтрофілів з іншими параметрами імунітету і гемостазу у різних груп ліквідаторів з урологічною патологією

Параметр		ФЛ	ТВЛ	Гемостаз
Група	(I)	(15)	(20)	(8)
Уролітіаз асептичний	r^2	0,177	0,059	0,050
	μ	0,062	0,013	0,018
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0,200	0,207	0,110
	μ	0,056	0,032	0,039
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0,233	0,118	0,206
	μ	0,068	0,030	0,038
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	r^2	0,181	0,067	0,121
	μ	0,055	0,032	0,068

Розвиток латентного запалення супроводжується більш як триразовим посиленням його спряження з Т,В-ланкою, передовсім із Еа-РУЛ ($r=-0,63$) та РБТЛ ($r=-0,68$), більш як дворазовим - із гемостазом (суттєво - із фібриногеном Б: $r=0,53$) при збереженні на попередньому рівні скорельованості із фагоцитарною ланкою. Маніфестація запального процесу асоціюється із падінням до початкового рівня спряженості із Т,В-ланкою за відсутності інших змін. Досягнення ремісії відбувається на фоні тотального посилення скорельованості ІБЦ, при цьому із гемостазом і фагоцитарною ланкою вона досягає максимуму.

Зниження вмісту Та-лімфоцитів при розвитку латентного КПН поєднується з посиленням його спряження з параметрами Т,В-ланки: теофілінрезистентною субпопуляцією ($r=0,74$), IgG ($r=0,66$), IgM ($r=-0,65$) та фагоцитозу: фагоцитарним індексом ($r=-0,62$) та індексу бактерицидності ($r=-0,63$), але не гемостазу. Перехід до

активного процесу характеризується різким падінням спряження вмісту Та-лімфоцитів з іншими параметрами фагоцитозу та гемостазу.

Ремісія процесу асоціюється з відновленням рівня скорельованості з параметрами фагоцитозу, падінням до мінімуму - з параметрами гемостазу при повторному посиленні взаємозв'язків з параметрами Т,В-ланки (табл.6.9).

Таблиця 6.9

Скорельованість вмісту Та-лімфоцитів з іншими параметрами імунітету і гемостазу у різних груп ліквідаторів з урологічною патологією

Параметр		ФЛ	ТВЛ	Гемостаз
Група	(I)	(16)	(19)	(8)
Уролітіаз асептичний	r^2	0.091	0.036	0.091
	μ	0.021	0.015	0.028
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0.141	0.230	0.101
	μ	0.031	0.046	0.036
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0.079	0.146	0.038
	μ	0.027	0.042	0.016
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	r^2	0.185	0.083	0.146
	μ	0.045	0.036	0.070

РБТЛ, на відміну від попередніх параметрів, констатована мінімальною у осіб із латентним КПН. Це асоціюється з досягненням максимального рівня скорельованості з параметрами фагоцитозу: мікробним числом ($r=-0,66$), індексом бактерицидності ($r=-0,68$), бактерицидною здатністю нейтрофілів ($r=-0,70$) при збереженні скорельованості з іншими. Активізація процесу поєднується з падінням до мінімуму спряження з параметрами фагоцитозу та підйомом до максимуму - з параметрами гемостазу: вмістом тромбоцитів ($r=0,76$) і фібриногену А ($r=-0,70$) та імунітету: абсолютним вмістом Та- ($r=0,65$), $CD4^+$ ($r=0,67$), $CD19^+$ -лімфоцитів ($r=0,64$). При досягненні ремісії скорельованість з параметрами гемостазу і фагоцитозу досягає початкових рівнів, тоді як стосовно імунітету - залишається на попередньому рівні (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Скорельованість реакції бласттрансформації лімфоцитів з іншими параметрами імунітету і гемостазу у різних груп ліквідаторів з урологічною патологією

Параметр		ФЛ	ТВЛ	Гемостаз
Група	(I)	(16)	(19)	(8)
Уролітіаз асептичний	r^2	0.069	0.119	0.085
	μ	0.020	0.024	0.028
Калькульозний пієлонефрит латентний	r^2	0.165	0.091	0.114
	μ	0.050	0.018	0.036
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r^2	0.095	0.212	0.064
	μ	0.023	0.042	0.030
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	r^2	0.033	0.257	0.241
	μ	0.008	0.035	0.073

Отже, аналіз взаємозв'язків між параметрами контактних захисних систем дає цінну додаткову інформацію про напруженість функціонування тієї чи іншої захисної системи та міжсистемні взаємодії, суттєво відмінні при різних фазах запального процесу.

РОЗДІЛ 7

ІМУНІТЕТ І ЗАГАЛЬНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМ

Масова донозологічна діагностика, проведена Казначеевым В.П. и др. [235] з метою визначення ступеню адаптації організму до умов довкілля і виявлення випадків зниження захисно-приспосувальних можливостей організму, напруження чи недостатності адаптаційних механізмів, а також їх поломки з розвитком преморбідних станів і хронічних захворювань, дозволила їм виділити три групи осіб: 1) із задовільною адаптацією; 2) з недостатньою або незадовільною адаптацією; 3) з поломкою (зривом) адаптаційних механізмів і преморбідними станами або хронічними захворюваннями.

Розробляючи диференціальні ознаки для класифікації донозологічних станів, Баевский Р.М. [43] за ступенем напруження регуляторних систем організму виділив наступні стани:

1. Пограничні з нормою стани при мінімальному напруженні регуляторних механізмів, зумовлені повною чи частковою адаптацією організму до неадекватних факторів середовища.

2. Стан напруження механізмів адаптації, що проявляється мобілізацією захисних механізмів, в тому числі підвищенням активності симпато-адреналової системи та інших систем організму. В цьому стані пристосування до неадекватних умов середовища може бути лише короточасним.

3. Стан перенапруження або незадовільної адаптації, для якого характерна недостатність адаптаційних захисно-приспосувальних механізмів, їх нездатність забезпечити оптимальну адекватну реакцію організму на вплив факторів довкілля.

4. Стан дохвороби (предболезни, praemorbis) або зриву (полому) адаптаційних механізмів, в котрому виділено дві стадії:

а) виснаження (астенізації) регуляторних механізмів з переважанням неспецифічних змін над специфічними;

б) стадію власне преморбідних, специфічних змін.

В пізнішій роботі Баевский Р.М. и др. [44] приводять дещо іншу класифікацію станів організму на межі норми і патології, що базується на уявленні про рівень адаптованості організму до умов довкілля:

1. Стан задовільної адаптації до довкілля - властивий здоровій людині, котра живе в звичайних умовах, що відповідає фізіологічній нормі. По ступеню адаптації здоров'я розглядається як стан організму, який забезпечує досягнення ним функціонального оптимуму. Оптимальність адаптації, властива здоров'ю, проявляється у здатності зберігати в різних ситуаціях зрівноваженість з довкіллям при помірній "платі" за адаптацію.

Особлива фаза адаптації - 1а - спеціалізована адаптація, в результаті якої організм набуває підвищеної резистентності до конкретних діючих факторів. Подібна перебудова здійснюється на фоні суттєвого напруження посилено функціонуючого організму і змін деяких властивостей організму (наприклад, нестійкості до простудних захворювань спортсменів високої кваліфікації).

2. Стан функціонального напруження - це первинна оперативна реакція організму на дію стресорних факторів. Він характеризується мобілізацією функціональних резервів, підвищенням рівня функціонування його систем, посиленням узгодженості роботи різних органів і систем за рахунок централізації управління функціями. Адаптація короточасна.

3. Стан незадовільної адаптації до умов довкілля - характеризується зниженням функціональних можливостей організму, рівня функціонування біосистеми, неузгодженістю їх елементів, розвитком втоми. Це - результат перенапруження. Пристосування досягається шляхом змін функціональної активності окремих систем і відповідного напруження регуляторних механізмів (підвищення "плати" за адаптацію). Специфічні патологічні зміни відсутні, хоч оптимальний режим функціонування не забезпечується.

4. Стан зриву адаптації - включає в себе всі прояви дохвороби і початкових форм захворювань у здорових і хворих.

В цій же монографії автори вводять поняття "якість здоров'я", під котрим розуміють не наявність чи відсутність хвороби, а здатність даного організму компенсувати наявні у нього відхилення в інтересах виконання своїх соціальних і виробничих завдань. Іншими словами, "якість здоров'я" - це здатність організму адаптуватися до умов довкілля за рахунок використання своїх функціональних резервів. Виділені авторами чотири ступені адаптації розглядаються ними як чотири ступені здоров'я, чотири оцінки його "якості", чотири рівні функціональних можливостей або чотири "діагнози здоров'я". Кожен із наступних рівнів адаптації містить в собі щораз значніший ризик втрати працездатності, розвитку патології, яка діагностується клінічно. Тому метод донозологічної діагностики можна, на думку авторів, назвати також і прогностичним, позаяк він скерований на визначення ризику (прогнозу) порушення фізичного, психічного і соціального благополуччя людини.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. і Уколова М.А. [132-134], залишаючись на аналогічних вихідних засадах стосовно зумовленості здоров'я, хвороби і проміжних станів рівнем адаптації, дають свою оригінальну градацію. Автори відкрили існування, окрім класичної загальної адаптаційної реакції напруження (стресу), інших реакцій - тренування, спокійної та підвищеної активації і переактивації, кожна з котрих, в свою чергу, характеризується рівнем реактивності (відсутністю чи наявністю елементів напруження).

Численні обстеження авторів концепції та їх послідовників свідчать, що у молодих здорових людей, здорових людей середнього віку, дітей і частини здорових людей похилого віку в більшості випадків має місце реакція активації підвищена (частіше) або спокійна і рідше - реакція тренування без елементів напруження,

тобто високих рівнів реактивності. При цих загальних адаптаційних реакціях діяльність ендокринних залоз гармонійна, стан центральної нервової системи - без явищ переподразнення чи пригнічення, працездатність висока, як і функціональна активність захисно-приспосувальних механізмів, в тому числі імунних, що забезпечує високу резистентність організму і його здатність впоратися зі стресом. У людей, котрі скаржилися на стан фізичного і психічного дискомфорту, втомлюваність, зниження працездатності, періодичні болі в голові та ділянці серця, погані сон і апетит, підлеглість сезонним застудним захворюванням тощо при відсутності певного захворювання (нозологічного діагнозу) найчастіше зустрічалися або напружені, дисгармонічні реакції тренування і активації низьких рівнів реактивності (15%), або стрес високих рівнів реактивності (80%).

Звідси зроблено висновок, що загальні адаптаційні реакції тренування та активації без елементів напруження (високих рівнів реактивності) є неспецифічною основою норми, здоров'я, а реакції тренування і активації низьких рівнів реактивності (тобто з елементами напруження) та стрес високих рівнів реактивності є преморбідними, тобто такими, що містять в собі загрозу здоров'ю внаслідок неузгодженості роботи підсистем організму. Стрес низьких рівнів реактивності, а також його протилежність - реакція переактивації - розглядаються як неспецифічні основи хвороби ("симптоми хвороби взагалі" за Н.Селье) [487,730].

Обидва концептуальні підходи до оцінки стану здоров'я, попри всі відмінності, дають принципово подібні результати при масових обстеженнях працівників промислових підприємств. Так, за даними Гаркави Л.Х. и др. [134], серед "практично здорових" людей преморбідні загальні адаптаційні реакції мали місце у 29,8% випадків (у 21,2% - напружені реакції тренування та активації, у 8,6% - хронічний стрес). З іншого боку, за даними Казначеева В.П. и др. (1980), в середовищі аналогічного контингенту частота випадків порушення механізмів адаптації складала 24,5%, в тому числі напруження адаптації - 10,8%, незадовільна адаптація - 7,1%, зрив адаптації - 7,1%. Правда, за іншими даними [43] частість порушень досягає 52-80%.

Отже, згідно з концепцією загальних адаптаційних реакцій організму (ЗАРО) Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. [134], між типами ЗАРО мають місце як кількісні, так і якісні відмінності, які, в свою чергу, відбиваються на неспецифічній резистентності організму. Одним із важливих проявів резистентності є імунітет, який забезпечує, зокрема, стійкість до інфекції, адже зниження імунних функцій сприяє виникненню і рецидивам хронічних інфекційно-запальних процесів. Проте автори концепції при характеристиці неспецифічної резистентності стану імунітету майже не приділили уваги. На наш погляд, є вагомими підстави припустити наявність суттєвих відмінностей в цьому плані між особами з різними типами ЗАРО.

З поняттям адаптації тісно зв'язані поняття реактивності і резистентності. Адо А.Д. [6] і Данилова Л.Я. [172] навчають, що реактивність - це властивість (здатність) організму як цілого відповідати змінам життєдіяльності на різні впливи оточуючого середовища. Термін реактивність у загальному вигляді означає механізм резистентності (стійкості) організму до шкідливих впливів середовища (дії патогенних агентів), оскільки різні зміни реактивності мають головним чином захисний (приспосувальний) характер. Біологічна (видова) або первинна реактивність визначається перш за все генетичними факторами і відображає здатність організму реагувати на різноманітні подразнення зміною життєдіяльності захисно-приспосувального характеру. На основі біологічної реактивності формується групова і індивідуальна; остання залежить також від умов зовнішнього середовища, в яких організм розвивається. Індивідуальна фізіологічна реактивність охоплює реакції здорового організму в сприятливих умовах існування (імунітет, реакція всіх систем і органів на дію факторів зовнішнього середовища в межах, котрі не порушують гомеостаз). Патологічна реактивність проявляється при дії на організм хвороботворних факторів і характеризується незвичайною формою реагування на відповідний подразник, обмеженістю адаптивних можливостей організму. Вона може бути як неспецифічною, так і специфічною, тобто імунологічною. Неспецифічна реактивність реалізується з допомогою ряду механізмів: стрес, парабіоз, фагоцитоз, біологічні бар'єри, зміна функціонального стану нервової системи. Становлення реактивності в філогенезі поєднується з появою механізмів активної адаптації до дії шкідливих факторів. Удосконалення в процесі еволюції механізмів реагування організму на різні впливи зовнішнього середовища, тобто реактивності, супроводжується розвитком захисно-приспосувальних механізмів, котрі визначають можливість збереження гомеостазу і активної життєдіяльності, незважаючи на зміни зовнішнього середовища.

З реактивністю тісно зв'язана резистентність, тобто стійкість організму до дії патогенних факторів, здатність чинити опір їм із збереженням при цьому без суттєвих змін гомеостазу [182]. Як уже відзначалося, механізмом резистентності організму є його реактивність [6]. Данилова Л.Я. [182] розрізняє три ступені реактивності: I - чутливість; II - резистентність; III - терпимість (переносимість). Терпимість відрізняється від резистентності нездатністю організму вже підтримувати гомеостаз. У цьому стані організм слабо або зовсім не реагує на нові хвороботворні впливи. Резистентність поділяється на первинну (спадкову) і вторинну (набуту); пасивну, зв'язану з анатомо-фізіологічними особливостями організму, і активну, що виникає в результаті захисно-приспосувальних реакцій на дію пошкоджуючого фактора; специфічну і неспецифічну. Відносно двох останніх видів резистентності думки різних авторів дещо розходяться. Так, Меерсон Ф.З. [346-352] під специфічною резистентністю організму розуміє стійкість його до конкретних патогенних факторів (гіпоксії, інтенсивних фізичних навантажень, низьких і високих температур тощо). А супутнє підвищення при цьому стійкості до деяких інших факторів називають феноменом перехресної резистентності, що є наслідком відносної специфічності фенотипної адаптації. Інші автори під специфічною резистентністю розуміють імунітет - процес, ініційований специфічними антигенними впливами, котрі викликають в кінцевій ланці утворення специфічних антитіл або сенсibiliзованих лімфоцитів до даного антигену, а під неспецифічною - реакції захисних функцій відносно не тільки біологічних, але і інших факторів. Головною ефекторною ланкою неспецифічного захисту

організму є системи мікро- і макрофагів, комплемента, пропердина, лізоцима, інтерферона, антимікробної стійкості шкіри і слизових оболонок [466,635]. Проте такий поділ досить умовний, оскільки в умовах цілісного організму практично завжди неспецифічні і імунологічні реакції протікають поєднано, вони взаємозв'язані не тільки в часі, але і по суті [141,142,275].

Окремої уваги заслуговує концепція "неспецифічно підвищеної опірності", висунута Лазаревим Н.В. в 1958 р. і розвинута Брехманом И.И. [83] та Дардымовим И.В. [173]. Суть концепції полягає в тому, що при поступовому привчання організму до дії окремих несприятливих факторів зовнішнього середовища або при одноразовому введенні деяких лікарських препаратів виникає стан, що характеризується підвищеною резистентністю до дії дуже багатьох пошкоджуючих агентів (факторів) фізичної, хімічної і біологічної природи. Звідси ми робимо висновок, що під неспецифічною резистентністю слід розуміти стійкість організму одночасно до широкого набору патогенних факторів.

Нову сторінку у вчення про загальну адаптаційну реакцію організму вписали вже згадані Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. і Уколова М.А.; їх концепція детально викладена у монографії "Адаптационные реакции и резистентность организма", котра витримала три видання [132-134]. Класичний стрес Selye вони називають загальною неспецифічною реакцією на сильні, надзвичайні впливи (стресори), по-іншому - реакцією напруження. Поряд з тим, реакцію на впливи середньої сили вони назвали активацією, а реакцію на слабкі подразники - тренуванням. Тобто, згідно з цією концепцією, в залежності від міри, кількості подразника розвиваються якісно різні загальні адаптаційні реакції організму. Правда, ще і сам Selye Н. [487,730] відзначав, що, по-перше, навіть один і той же стресор може викликати різні пошкодження, що зв'язано з "факторами зумовленості", як внутрішніми (генотип, стать, вік), так і зовнішніми (дієта, прийом гормонів, ліків тощо); по-друге, відповідь організму на специфічну і неспецифічну дію стресора залежить не тільки від цих обох впливів, але й від реактивності організму, котра змінюється в залежності від внутрішніх і зовнішніх умов. Звідси ми робимо висновок, що кількісна характеристика подразника визначається не тільки його мірою, а й реактивністю організму. Іншими словами, при різному стані реактивності організм по-різному реагує на один і той же подразник, наприклад середньої сили, а з другого боку, на подразники різної сили може виникати однакова реакція, наприклад, проміжна реакція активації на сильний подразник на фоні зниженої реактивності або на слабкий - на фоні підвищеної реактивності. Тим не менше, в подальшому ми будемо дотримуватись класифікації сили подразників (впливів) по Гаркави Л.Х. і др. [134].

Відомо, що прямим об'єктивним відображенням стану адаптації є рівень функціонування головних адаптивних систем: гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової, -тиреоїдної, -гонадної і симпатико-адреналової, а також ваго-інсулярної і ваго-глюкагонової [44,112,346-352,466,653,667].

Розглянемо дані про їх стан у жертв Чорнобиля.

З-поміж адаптивних залоз потерпілих взагалі і дітей зокрема найпильнішу увагу дослідників привертає щитовидна залоза. Це пояснюється тим, що, по-перше, вона стала головною "мішенню" атаки радіонуклідів в "йодний" період (перші 2-2,5 міс) катастрофи, причому найвищі дози опромінення отримали саме діти як представники "критичної" групи населення [2,3,644,654,703,727, 746,747,751], а по-друге, пошкодження щитовидної залози вважається пусковим механізмом полігландулярних ендокринних зрушень [103,139].

Опромінення щитовидної залози є одним з найважливіших наслідків аварії на ЧАЕС. Практично все дитяче населення України отримало опромінення на рівні порядку кілька сГр, переважно 1-5 сГр, а в Житомирській, Київській і Чернігівській областях - 5-30 сГр [609].

Тиреоїдний статус дуже важливий в дитинстві, тому що щитовидна залоза втягнута в фізичний і психологічний розвиток дитини. Стан щитовидної залози фактично відображає стан здоров'я дитини і прогноз його. Відомо, що діти з гіпертрофією залози частіше хворіють на інфекційні захворювання, у них вираженіші зміни у фізичному і статевому розвитку, частіші порушення діяльності серцево-судинної та нервової системи, нижчий індекс здоров'я [180-183,220,413,415].

В доаварійний період частість гіперплазій І-ІІ ст. коливалася в межах 15,5-51,5%, залежно від йодної ендемії, віку та інших факторів. За післяаварійний період масові обстеження дитячого населення контрольованих територій виявили гіперплазію І ст. в 31-35%, ІІ ст. в 15-23% випадків [609].

За даними Авраменко О.І. та ін. [2,3,644], серед дітей Київської обл. 1976-86 р.н. частість гіперплазій складає 62-77,5%. При цьому не виявлено кореляції між частістю вола і активністю інкорпорованого цезію-137, хоча можна відмітити, що при діапазоні активності 0-500 Бк/кг вона складала 50-60% у хлопців і 60-65% у дівчат, тоді як при перевищенні 500 Бк/кг - відповідно 90 і 100%. Також не було чіткої кореляції між частістю вола і щільністю забруднення території радіоцезієм, хоч деяка закономірність і пробивається: при щільності 0-1 Кі/кв.км частість складає 47-55%, 1-5 Кі/кв.км - 62%, 5-30 Кі/кв.км - 70%.

За іншими даними [717], частість зобу серед дітей - жителів забруднених теренів складає 18-54%, в тому числі в Київській обл. - 54%, Житомирській - 38%. При цьому на територіях зі щільністю цезію-137 0-15 Кі/кв.км вона складає біля 30% серед хлопців і 38% серед дівчат, тоді як при вищій щільності - відповідно 39 і 45%. З другого боку, серед дітей з активністю інкорпорованого радіонукліду 0-50 Бк/кг частість складає 30-38%, а при перевищенні 200 Бк/кг - 37-45%.

Драматизм ситуації посилюється тією обставиною, що радіоактивно забруднені терени Полісся є одночасно біогеохімічною провінцією дефіциту йоду, тобто ендемії вола, що зумовило підвищену вразливість щитовидної залози до радіонуклідів йоду [2,3,337,415,606,644]. Результатом поєднаного впливу обидвох факторів є підвищення частоти гіпертрофії щитовидної залози у дітей в ендемічних місцевостях, забруднених

радіонуклідами, до 77%, тоді як в "чистих" ендемічних місцевостях вона складає 10-30%, а в неендемічних - всього 5-10% або 13-20% [636].

Виявлена кореляція середньої сили ($r=-0,35$; $p<0,05$) між частістю вола і вмістом йоду в сечі, який знижений в сечі з 8 до 5 мкг% [644], а в питній воді - до 0,4-4,6 мкг% [717].

В Україні впродовж перших місяців після аварії у значній кількості дітей зони забруднення радіоїодом відмічалось підвищення в крові рівня T_4 і зниження - ТТГ, пропорційне дозовому навантаженню на щитовидну залозу і обернено пропорційне віку. Через 1-1,5 року рівень T_4 нормалізувався, як і ТТГ, залишаючись таким до 1992 року. Аналогічна картина спостерігалась в забруднених регіонах Брянської, Калузької та Гомельської областей [415,531,745,746].

До інших висновків прийшли Яковлев О.О. та ін. [636]: по-перше, в 1991/92 р.р. у дітей 6-14 років з Чернігівської обл. рівні вільних T_3 і T_4 та загального T_3 залишалися вірогідно вищими, а ТТГ - дещо нижчим, ніж в контрольній групі з Полтавської обл.; по-друге, вірогідний зв'язок між рівнем гормонів і дозовим навантаженням на залозу не мав місця.

Аналогічні зміни мали місце і у ліквідаторів: через 3-6 місяців після аварії рівень T_4 перевищував середню норму на 41%, T_3 - на 37%, через 6-12 місяців - відповідно на 37% і 21%, тоді як через 1,5-3 роки відхилення не було вірогідним. Рівень ТТГ впродовж всього періоду залишався в межах норми [36]. Проте, за даними Soushkevitch G. і Lyasko L. [733], навіть через 4 роки після аварії рівень T_4 залишався підвищеним: у ліквідаторів, котрі отримали дозу до 50 мЗв, на 18%, в межах 50-110 мЗв - на 23%, при тенденції до підвищення T_3 і зниження - ТТГ.

За даними Шишкіної В.В. та ін. [628], в 1993 р. сумарний тиреоїдний індекс у жителів забрудненого району Рівненщини, як і у ліквідаторів, в середньому не відрізнявся від контрольного, проте мали місце відхилення в обидві сторони при збереженні клінічного еутиреозу.

При дослідженні тиреоїдного статусу дітей північних районів Житомирської обл. Saiko A. et al. [727] виявили субклінічний гіпертиреозидизм у 0,14%, гіпотиреозидизм - у 0,13%, базуючись на результатах вмісту в крові вільного T_4 і ТТГ. При цьому не знайдено кореляції їх частоти ні з активністю інкорпорованого цезію-137, ні з щільністю забруднення ним території. Автори резонно зазначають, що слід шукати зв'язок в цьому плані з дозою ^{131}J . В іншій роботі [717] не виявлено кореляції між екскрецією йоду з сечею і вмістом в крові вільного T_4 і ТТГ, між першою та об'ємом щитовидної залози.

За наявності вола має місце висока інтенсивність периферійного метаболізму тиреоїдних гормонів, що створює їх відносний дефіцит і може призвести до субклінічного або явного гіпотиреозу. У більшості половини обстежених вже в 1992 році була виявлена тенденція до зниження тиреоїдного індексу [415].

Авторами висунута гіпотеза патогенезу гіпертрофії щитовидної залози, основні положення якої наступні: радіаційний стрес викликає напруження захисних адаптивних механізмів, важливу роль серед яких відіграє гіпофізарно-тиреоїдна система. Внаслідок високої потреби в тиреоїдних гормонах і їх активного метаболізму виникає їх відносний дефіцит, який, в свою чергу, активізує секрецію ТТГ. В цих умовах компенсація метаболічних процесів у зв'язку з відносним дефіцитом T_3 і T_4 внаслідок зниження функціональної можливості тиреоцитів досягається за рахунок гіпертрофії щитовидної залози. Отже, остання є наслідком максимального напруження функції органу. У випадку компенсації обмінних процесів встановлюється відповідність маси залози рівню ТТГ, T_3 і T_4 . При відносному дефіциті, попри гіпертрофію, стимуляція тиреотропної функції гіпофіза залишається підвищеною, що проявляється збільшенням маси (розмірів) залози. Гіпертрофія щитовидної залози викликає морфологічні зміни, які лежать в основі аутоімунних процесів, вузлових дисплазій і ризику канцерогенезу.

Дія іонізуючого випромінювання на щитовидну залозу потенціюється іншими супутніми несприятливими факторами - нітратами, пестицидами, важкими металами, психо-емоційним стресом (явище сипаризму) [2].

Поєднана дія радіації і надлишку поглиненого йоду впродовж перших 2-3 місяців після аварії стала поштовхом до розвитку аутоімунного процесу в щитовидній залозі. Схема наступна: нагромадження радіоїоду - пошкодження паренхіми залози із зруйнуванням базальної мембрани фоллікулів - вивільнення в русло кровоплину тиреоглобуліну та інших антигенів - стимуляція антитілоутворення. При цьому тиреоглобулін зумовлює лише початковий антитілогенез. Запуску аутоімунного процесу сприяє радіоіндукована гіпосупресія [407].

Серед дітей півночі Житомирської області частість позитивних реакцій на антимікросомальні антитіла зросла з 1991 до 1996 року з 0,8% до 1,5%, антитіла до тиреоглобуліну - з 1,5% до 3,3%, випадків ненормальної ехогенності тканини залози - з 1% до 2,7%. При цьому кореляції з рівнем цезію-137 в організмі і ґрунті знову не відмічено [727]. В Київській області позитивний титр антитіл виявлено у 2,8% дітей в 1994 році і у 3,8% - в 1995 році [644]. В іншому дослідженні показано зростання частоти вузловатості (аденоми) щитовидної залози, що корелює, з одного боку, з частістю позитивних титрів антитіл, а з другого - з поглиненою дозою [715]. Це ж стосується і раку щитовидної залози [407,719].

З досвіду спостережень за жертвами атомних бомбардувань і ядерних випробувань та пацієнтами, котрі отримували лікування радіоїодом, витікає, що мінімальний латентний період розвитку вузлів та гіпотиреозу у дітей, опромінених у віці до 10 років - 9 років, у дорослих - 15 років [79,80,372,531]. На жаль, цей прогноз починає здійснюватися.

Певне уявлення про стан щитовидної залози у потерпілого дитячого населення дає аналіз структури тиреоїдної патології серед тих, що прибувають на санаторно-курортне лікування. Так, за даними Дмитрієва І.Г.

[180], на Одеських курортах евтиреоїдне воло займало 20,5%, дифузне токсичне - 31,4%, автоімунний тиреоїдит - 24,3%, поєднання двох останніх станів - 23,8%. При цьому евтиреоз мав місце у 21%, гіпотиреоз - у 24%, гіпертиреоз - у 55%. Зубаренко А.В. и др. [220] приводять наступні відповідні цифри: 41,2%; 12,0%; 38,9% і 7,9%. Поберская В.А. и др. [413] виявили гіперплазію залози у 80,3% дітей, прибулих на курорт Євпаторію. На цьому ж курорті Каладзе Н.Н. и др. [237] констатували наявність у дітей різних груп здоров'я як початкового і преклінічного гіпотиреоїдизму, так і гіпертиреоїдизму.

На відміну від гіпофізарно-тиреоїдної, зміни в інших адаптивних системах організму потерпілих висвітлені в літературі в значно меншій мірі. Встановлено, що у дітей в ранньому післяваріантному періоді (травень-червень 1986 р.) мало місце значне (в 2,5 раза) підвищення рівня кортизолу в крові; при цьому рівень АКТГ був у межах норми у 52% обстежених, підвищеним - у 23% і зниженим - у 25%. Через 4 роки гіперкортизолемія констатована лише у 27%, у більшості (55%) дітей рівень гормону нормалізувався, а ще у 18% навіть наступила гіпокортизолемія. При цьому клінічно зміни рівня кортизолу не проявлялися [139]. За даними Зайцева В.А. и др. [207], в 1990 році у дітей Беларусі, котрі мешкали на теренах з рівнем забруднення цезієм-137 6-15 Кі/кв.км, вміст в плазмі АКТГ на 132% перевищував, а кортизолу був на 13% нижчим порівняно з відповідними показниками дітей з відносно "чистої" зони (<5 Кі/кв.км). Разом з тим, проживання на ще більш забрудненій території (16-40 Кі/кв.км) супроводжувалося таким же підвищенням (на 116%) рівнем АКТГ і нормальним - кортизолу. Автори розцінили ці дані як відображення зниження реактивності кори наднирників, позаяк коефіцієнт кортизол/АКТГ із ростом щільності забруднення зменшувався більш як вдвічі. Аналогічні висновки зробили Мітряєва Н.А. та ін. [362], обстеживши в динаміці ліквідаторів. Так, якщо в 1986 році рівні АКТГ і кортизолу у 70% ліквідаторів були підвищені відповідно у 1,9 і 2,5 раза, то вже в 1989 році вони досягали контрольних, а в 1993/94 р.р. в 20% випадків наступала гіпокортизолемія. При цьому реакція наднирників як на фізичне навантаження, так і на інсулін була практично відсутня, що розцінено як прояв початку виснаження кори і зниження її функціональних резервів, а іншими словами - дезадаптозу. Фазні зміни глюкокортикоїдної функції - початкова активація з наступним виснаженням - констатовані у дітей Чорнобильської зони Пономаренком В.М. [415]. При цьому мала місце активація мінералокортикоїдної функції. Цим же автором у хлопчиків виявлено підвищення рівня ФСГ, спряжене із зниженням рівня тестостерону. За даними Плехової О.І. та ін. [412], в 1994 році у хлопців 10-12 років, евакуйованих з Прип'яті в 1986 році, рівень кортизолу перевищував контрольний на 73%, тестостерону - на 55%. В групі 13-14-річних гіперкортизолемія (+42%) поєднувалася із зниженням рівня тестостерону на 75%. Аналогічні реципрокні відхилення (+138% і -45%) спостерігалися і у 15-17-річних підлітків. Водночас у хлопців та підлітків, відселених у 1990/91 р.р. з Овруцького району Житомирщини, гіперкортизолемія і гіпотестостеронемія виявилися менш вираженими. Тим не менше, у них втричі частіше, ніж серед школярів Харківщини, відмічали затримку статевого розвитку, на відміну від школярів з Прип'яті. Автори пов'язують це з порушенням обміну серотоніну.

Отже, реакція головних адаптивних систем організму на чинники Чорнобильської катастрофи має фазний характер: початкова їх мобілізація рано чи пізно трансформується у виснаження.

Бажан К.В. [46] оцінювала стан компенсаторно-приспосувальних процесів у ліквідаторів з методологічної позиції, близької до запропонованої школою Баєвського Р.М. [43.44]. На основі визначення концентрації в крові адаптивних гормонів - кортизолу, трийодтироніну, тироксину, інсуліну та компонентів ліпопероксидації автор констатувала у 36,42% обстежених ліквідаторів "синдром реалізованих компенсаторно-приспосувальних процесів", у 35,98% - "синдром ламання компенсаторно-приспосувальних процесів" (КПП), при якому спостерігалось підвищення досліджуваних показників, і у 27,60% - "синдром зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів", при якому настає виснаження. Пацієнти першої групи були визнані практично здоровими. Клінічними еквівалентами синдрому ламання були: нейро-циркуляторна дистонія, гіпертонічна хвороба I ст., хронічний гастрит зі збереженою секреторною та кислотоутворюючою функцією. Синдром зламаних КПП асоціювався із органічною патологією серцево-судинної і травної систем (хронічний персистуючий гепатит, виразкова хвороба шлунку і ДПК, ІХС, стенокардія напруги, II функціональний клас, гіпертонічна хвороба II ст.).

Попри статус практично здорових, ліквідатори першої групи характеризувалися підвищенням на 53% відносно контролю рівнем кортизолу, на 53% - трийодтироніну, на 46% - тиреотропіну, на 64% - соматотропіну та зниженням - тестостерону (на 40%) і гастрину (на 32%) при відсутності вірогідних відхилень вмісту тироксину (-8%), естрадіолу (-3%) і інсуліну (+15%).

Синдром ламання КПП характеризувався значно суттєвішою гіперкортизолемією (241% норми), в поєднанні з попередніми рівнями (стосовно першої групи) інших гормонів, правда, з тенденціями до дальшого підвищення трийодтироніну (160%), інсуліну (120%) та зниження тестостерону (57%) і гастрину (53%). Синдром зламаних КПП, навпаки, проявляється гіпокортизолемією (72% контролю) в поєднанні з поглибленням гіпотестостеронемії (45%) і гіпогастринемії (47%) при зниженні до контрольних рівнів решти досліджуваних гормонів. Слід відмітити послідовне зниження коефіцієнта тестостерон/естрадіол (3,29; 2,69 і 1,64 при нормі 5,32) за рахунок реципрокних змін його складників.

З другого боку, за даними Алексєєва О.І. та ін. [5], в 1995 р. серед ліквідаторів класичний стрес констатовано лише у 2,3%, тоді як найчастішою (31,1%) була реакція переактивації, яка вважається патологічною і другою іпостассю стресу [134]. Однією із ознак даної ЗАРО є абсолютне чи відносне (стосовно естрогенів) зниження рівня як андрогенів, так і глюкокортикоїдів. Це узгоджується із даними Бажан К.В. [46]. Ми схильні вважати, що синдром ламання КПП є корелятом стресу, а синдром зламаних КПП - реакції переактивації.

Перейдем до викладу відомостей про імуномодулюючу дію адаптивних гормонів.

Історично зумовлено, що серед гормонів-імуномодуляторів найпильніша увага приділена кортикостероїдам.

Безпосередні учні Selye Н., базуючись на активності гіпоталамо-питуїтарно-адреналової осі, виділяють хронічні гіпер- і гіпоактиваційні стани [665]. Із підвищеною активністю осі асоціюються наступні стани: хронічний стрес, гіпертироїдизм, синдром Кушінга, вагітність (останній триместр), цукровий діабет, надмірні фізичні навантаження (obligate athleticisms), хронічний активний алкоголізм, алкогольна і наркотична абстиненція, "функціональні" гастроінтестинальні захворювання, нервова анорексія, malnutrition, меланхолічна депресія, паніка, психосоціальний "short stature", нав'язливі ідеї, childhood sexual abuse. Із зниженою активністю осі асоційовані стани: після хронічного стресу, після припинення глюкокортикоїдної терапії, після розлучення, гіпотирозидизм, наднирникова недостатність, пременструальний синдром напруження, клімактерична депресія, атипова (сезонна) депресія, нікотинова абстиненція, фіброміалгія, ревматоїдний артрит, синдром хронічної втоми.

Berczi I. [650], базуючись на даних, що гіпофізектомовані щурі страждають від глибокого загального імунодефіциту, який можна усунути введенням СТГ чи пролактину, але не інших тропних гормонів гіпофіза (більше того, АКТГ антагонізує відновлюючій здатності перших), класифікує гормони на імуностимуляторні (СТГ, пролактин), імуносупресорні (АКТГ-адреналова вісь) і імуномодуляторні (статеві стероїди). Проте Корнева Е.А.и др. [275] виявили дозозалежні відносини між рівнем глюкокортикоїдів та реактивністю імунної системи: гідрокортизон в фізіологічній дозі (3 мг/кг) підвищує, а в фармакологічній (50 мг/кг) – знижує імунну відповідь.

Тим не менше, глюкокортикоїди вважаються найсильнішими природними протизапальними препаратами з вираженим імунодепресивним ефектом [186,187,259-261]. При важкому стресі або при тривалій дії помірних стресорних навантажень, коли в крові підвищується рівень глюкокортикоїдів, функції імунної системи можуть суттєво змінюватися. При цьому знижуються показник $CD4^+/CD8^+$, вміст в слині sIgA, інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на антигени і мітогени, пригнічуються функції неспецифічного імунітету. Крім того, глюкокортикоїди модулюють практично всі функції макрофагів: знижують рівень вільнорадикального окислення, активність протеолітичних ферментів, фосфоліпази, продукцію цитокінів. Разом з тим, вони практично не впливають на функції К- і NK-клітин, а також цитотоксичних лімфоцитів [261]. Правда, в іншому місці цього ж керівництва для лікарів-імунологів (с. 92) сказано, що стрес супроводжується зниженням цитотоксичної і кіллерної функції Т-лімфоцитів, як і активності NK-клітин, тобто противірусного, протимікробного і протипухлинного імунітету, що відповідає дійсності. Проте ці суперечності не випадкові, позаяк ефект глюкокортикоїдів (як і стресорів) не лише дозозалежний, а й фазний, більше того, детермінується віком та генетичним статусом. Це добре ілюструється моніторингом імунного статусу у людей після апендектомії. Так, впродовж першої доби після операційного стресу у всіх спостережуваних відмічена Т-лімфопенія із нейтрофіліозом. Ці зміни нормалізувалися самостійно через 3-4 дні за винятком тесту на функціональний стан лімфоцитів, який залишався зниженим у половини осіб до 10 днів, а у другій половини – до місяця. Отже, стресова реакція супроводжується фазними змінами імунного статусу, вираженість яких має індивідуальні особливості; початковий період гострого стресу характеризується значним зниженням протиінфекційного і протипухлинного імунітету, потім настає фаза короточасної гіперреактивності імунної відповіді, небезпечної щодо розвитку аутоімунних та алергічних захворювань; хронічний стрес неминуче призводить до вторинного імунодефіциту, небезпечного стосовно формування онкологічних, аутоімунних, інфекційних захворювань чи загострення хронічної патології; припинення стресу на певному етапі може привести до відновлення імунного статусу.

Значно детальніше імуномодулююча дія кортикостероїдів узагальнена Дранником Г.Н. [186,187]. Вони знижують загальну кількість лімфоцитів, виводячи їх з циркуляції, та еозинофілів, посилюючи їх апоптоз. При цьому гальмується проліферація, викликана мітогенами, цитотоксичність, продукція ІЛ-2, зростає – ІЛ-4, пригнічується експресія рецепторів для ІЛ-2, здатність фіксувати Fc-фрагменти IgG, IgM. Важливо, що Т-супресори на два порядки чутливіші до дії гідрокортизону, ніж Т-гелпери, завдяки чому підтримання постійного їх співвідношення здійснюється через регуляцію вмісту перших. Вміст В-лімфоцитів в крові під впливом глюкокортикоїдів теж зменшується, але в меншій мірі, ніж Т-лімфоцитів, внаслідок блокади їх міграції із кісткового мозку в зародкові центри периферійних лімфоїдних органів. При цьому вміст IgA в сироватці дозозалежно підвищується, а в слині – знижується, тоді як рівень IgG підвищується в обидвох середовищах. Цитотоксичність NK-клітин під впливом глюкокортикоїдів дозозалежно знижується за рахунок гальмування адгезії ефекторних клітин до клітин-мішеней. Стосовно мікрофагів гідрокортизон гальмує їх фагоцитарну функцію, залежну як від комплемента, так і від вільних радикалів кисню. Разом з тим, захисні функції макрофагів при цьому посилюються.

Клітинні механізми дії глюкокортикоїдів полягають у гальмуванні транскрипції прозапальних генів та посиленні – протизапальних [187].

Однією із недавно відкритих сторін механізму імуномодулюючої дії глюкокортикоїдів є гальмування NO-синтази, а отже, утворення NO макрофагами [187,649,663,675,680,688,725,734,738].

Недавно показано [701], що один із андрогенів (DHEA) має імуномодулюючу активність, ефективно захищає тварин від ряду вірусних, бактеріальних і паразитарних інфекцій. Доказано, що зумовлене віком його зниження має відношення до імуносенесценції – старечого імунодефіциту. Вираженими імуномодулюючими властивостями володіє пролактин: при фізіологічних і супрафізіологічних концентраціях підвищує

цитотоксичність CD56⁺- та CD16⁺-лімфоцитів, синтез і секрецію γ -інтерферону моноцитами, їх лімфокін-активовану кілерну активність [712,713].

Добре відома імунодепресія, яка супроводжує навіть нормальну вагітність, пов'язана із гормональними і метаболічними змінами [187,194].

Грунтовно вивчена імуномодуюча дія адренергічних і холінергічних чинників [30,176,652,682,728,731].

Механізм імуномодуючої дії симпат-адреналової системи стає зрозумілим в світлі давно відомої присутності на поверхні лімфоцитів адренорецепторів та сучасних даних про безпосередню адренергічну іннервацію тимуса. Важливо, що з віком вміст в тимусі норадреналіну збільшується, а нейропептиду Y – зменшується [662,748].

В даний час розвивається концепція про зв'язок між імунною і класичною нейро-ендокринною системами [650,687]. Передовсім це стосується тимуса. Показано, що тимічні пептиди здійснюють важливі регуляторні ефекти не лише в імунній, а й в нейро-ендокринній системі, підлягаючи, в свою чергу, контролю гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі та інших ендокринних залоз. Зокрема, продукція тималіну регулюється рядом гормонів, в тому числі соматотропіном і тиреоїдними. Крім того, гормони і нейропептиди чинять на тимічні епітеліоцити плейотрофічну дію, яка полягає у модуляції експресії цитокератину, росту клітин і продукції ними екстрацелюлярних матриксних білків. З другого боку, тимічні пептиди регулюють вивільнення гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі і можуть діяти прямо на мішені ендокринних залоз цієї осі, модулюючи гонадну систему. Тималін може модулювати сенсорні функції периферійних нервів, включаючи ті, що стосуються сприйняття болю. Залежно від дози, тималін індукуює чи редукує гіпералгію стосовно механічних і термальних ноцицепторів і цим репрезентує важливість взаємодії між імунною, ендокринною і нервовою системами [670].

Однією із спільних ланок між імунною і нейро-ендокринною системами є соматостатин. Окрім добре відомих його інгібіторних впливів на ендокриноцити, що продукують соматотропін, а також гормони гастроентеропанкреатичної ендокринної системи, недавно виявлено двофазні ефекти соматостатину на функцію імуноцитів [687], зокрема тимоцитів щура і людини, які реалізуються через специфічні рецептори кількох підтипів [679].

В світлі нових даних про соматостатин як паракринний і/або аутокринний регулятор клітинної активності тимуса стає цілком зрозуміло, чому виявлене Бажан К.В. [46] підвищення у ліквідаторів аварії на ЧАЕС рівня соматотропіну на 64%, зумовлене, очевидно, ослабленням гальмування його вивільнення з боку соматостатину, поєднується із підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів, антитіл до тиреоглобуліну, імуноглобуліну А, адже за даних умов одночасно розгальмовується секреція і проліферація імунних клітин.

По-новому бачиться і факт, що розвиток реакції активації передуює покращенню психічного стану хворих на шизофренію, маніакально-депресивний психоз, інволюційний психоз, неврози, вторинні енцефаліти [134]. Адже одним із головних проявів ЗАРО активації є зниження рівня глюкокортикоїдів. Недавно показано [683], що підвищення рівня кортизолу плазми у студентів, зумовлене академічним стресом, поєднується, з одного боку, з редукцією проліферації лімфоцитів, продукції інтерлейкіну-2, вмісту CD19⁺-лімфоцитів, а з другого боку - з несприятливими психологічними показниками (Profile of Mood States), тобто стану емоцій і настрою. Разом з тим, за даних умов ні відносний вміст CD16⁺-лімфоцитів, ні рівень нейропептиду Y не відрізнялись від базальних.

Відома підлеглість психічним порушенням натуральної кілінгової функції імунної системи. Так, пацієнти в стані депресії демонструють низьку активність NK-клітин, яка інверсно корелює з інтенсивністю депресії і може бути реверсована селективним інгібітором зворотного захоплення (re-uptake) серотоніну в поєднанні із клінічним покращенням. Цей феномен відсутній у пацієнтів з шизофренією і паркінсонізмом, в котрих не спостерігається редукція NK-активності, а отже, не може бути продемонстрований ефект на NK- клітини під час специфічного лікування блокаторами чи агоністами допаміну. Отже, зниження активності натуральних кіллерів зумовлене порушеннями в серотонін- але не допамінергічних шляхах ЦНС [716].

З другого боку, причиною депресії може бути гіперпродукція цитокінів (IL-1, TNF- α , γ -інтерферону) макрофагами, стимульованими естрогенами [187]. Позаяк виявлений нами низький коефіцієнт атерогенності у ліквідаторів є непрямым свідченням (маркером) їх естрогенізації, зрозумілим стає механізм характерної для них депресії, яка супроводжується невмотивованою тривогою, апатією, сонливістю, погіршенням пам'яті, підвищеною втомлюваністю, м'язевою слабкістю. Перелічені симптоми об'єднують у так званий "синдром підвищеної втомлюваності" (синонім: нейроімуноендокринний синдром), який, в свою чергу, на думку Дранника Г.Н. [187], є етапом розвитку "синдрому хронічної втоми і імунної дисфункції", характерною ознакою якого є хронічна втома, непідлегла відпочинку, що приводить врешті-решт до значного зниження розумової і фізичної працездатності.

Як вже було відзначено, резистентність організму до несприятливих чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи визначається типом його загальної адаптаційної реакції на їх дію. Суть такої реакції полягає у зміні функціонального стану головних адаптивних залоз: кори наднирників, гонад, щитовидної залози та систем: симпат-адреналової і ваго-інсулярної. Завдяки дослідженням Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б. та Уколовой М.А [134] відомо, що залежно від біологічної сили чинника та реактивності організму реакції адаптивних залоз та систем суттєво відрізняються між собою, як за вираженістю змін їх функцій, так і за гармонійністю цих змін. Та чи інша гормональна констеляція позначається як тип загальної адаптаційної реакції.

Стосовно зв'язку між адаптацією і резистентністю клінічні дані, викладені в монографії цих же авторів [134], обмежуються констатацією розрізнених фактів. Зокрема, у осіб із стресом, переактивацією, напруженими

реакціями тренування і активації хронічний обструктивний бронхіт перебігав значно важче, ніж у осіб з реакціями тренування і активації без елементів напруження в лейкограмі. У останніх швидше відновлювалася легенева вентиляція, зникали катаральні явища, зменшувалася інтоксикація, а згодом наступала тривала ремісія, тоді як у випадках стресу не лише не було лікувального ефекту від традиційної терапії, а процес прогресував з розвитком астми. Позитивна динаміка ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, хронічних неспецифічних захворювань легень супроводжується переходом із стресу в реакції тренування і активації, тоді як негативна - переходом у глибокий стрес. Ускладнений перебіг травматичної хвороби, в тому числі із інфекційно-гнійними явищами, поєднується із тридцятиденним стресом, тоді як у випадках виходу із стресу на 19-ту добу після травми з переходом в реакцію активації ускладнень не спостерігали. Показана кореляційна залежність між характером ЗАРО, з одного боку, та тривалістю захворювання, частістю загострень, важкістю процесу, інтенсивністю болю - з другого, у жінок з хронічними неспецифічними рецидивуючими сальпінго-офоритами. Схильність даного контингенту до запальних захворювань також верхніх дихальних шляхів залежить від несприятливих ЗАРО, котрі відображають зниження неспецифічної резистентності і ослаблення компенсаторно-приспосувальних можливостей організму.

Ефект лікування корелював зі зміною характеру ЗАРО: при початковій частоті несприятливих реакцій $60,8 \pm 3,8\%$ доля їх у групі з частковим клінічним ефектом знижувалася до $28,5 \pm 7,8\%$, тоді як повне одужання поєднувалося лише із фізіологічними реакціями спокійної або підвищеної активації. Досягнення лікувального ефекту супроводжувалося нормалізацією функціональної активності лімфоцитів за рахунок відновлення їх ензимної активності і перерозподілу субпопуляцій Т-лімфоцитів в бік збільшення Т-гелперів. У хворих з раком стан імунітету суттєво поліпшується при розвитку реакцій тренування і активації порівняно із стресом. Найменші значення Т- і В-лімфоцитів і альбуміно-глобулінового коефіцієнта та найбільше - фібриногену відмічалися при стресі, протилежні співвідношення - при реакції активації, особливо підвищеної. Цікаво, що найкращий ефект лікування туберкульозу асоціювався з розвитком у хворих ЗАРО саме спокійної активації.

Цілеспрямоване викликання реакції активації підвищує резистентність хворих до операційного стресу, зменшує частість гнійних ускладнень із $12,5\%$ до $2,7\%$. Найчастіше ускладнення розвивалися у хворих, оперованих в стані гострого і хронічного стресу.

Дослідження впливу характеру ЗАРО на перебіг післяопераційного періоду у онкологічних хворих показали, що у всіх них після пневмонектомії чи резекції легень розвивався гострий стрес, який на 5-й день починав переходити в напружені реакції тренування і активації. Якщо ж стрес утримувався довше, то надалі в усіх випадках спостерігались бронхо-плевральні ускладнення. Найсприятливіший перебіг післяопераційного періоду відзначається при спокійній та підвищеній активації, а небажаними є як стрес, так і переактивація.

Коломиевський М.Л. [268] відзначив відповідність між вмістом лімфоцитів та клінічним станом хворих на ішемічну хворобу серця. Так, якщо у здорових він складав пересічно $34,0\%$, то у осіб, котрі потрапили в лікарню із стенокардією - $18,2\%$, із інфарктом без летального висліді - $15,7\%$, із інфарктом, що завершився смертю - $13,5\%$, при цьому в останніх випадках різка лімфопенія ($14,6\%$) зберігалася за 1-3 дні до смерті, натомість у випадках, коли хворі виживали, лімфопенія редукувалася ($23,4\%$), до аналогічного рівня ($22,7\%$) відновлювався вміст лімфоцитів і у хворих після купірування приступу стенокардії. Групування хворих за ЗАРО показало, що у випадках стенокардії початкова частість реакції стресу складала 64% , напруженого тренування - 25% , напруженої активації - $10,5\%$, покращення стану супроводжувалося зниженням долі стресу до 34% і відповідним підвищенням долі тренування до 39% і, особливо, активації до 27% . У нелетальних випадках інфаркту адаптаційний профіль практично не відрізнявся від такого при стенокардії, як при поступленні (стрес - 61% , тренування - 23% , активація - 16%), так і після полегшення (33% , 38% і 29% відповідно). Натомість серед померлих від інфаркту при поступленні констатовано стрес у 82% .

Вороб'єв Л.П. і Бусарова Г.А. [125] у 35% хворих з гострою пневмонією констатували стрес, ще у 59% - неповноцінні ЗАРО тренування і активації. При виписці частість стресу складала лише $4,5\%$, неповноцінних - ЗАРО - $64,5\%$, гармонійних - 31% проти 6% при поступленні. Автори показали, що характер ЗАРО чинить вплив на швидкість одужання: затяжному перебігу пневмонії передувала висока частість стресу (67%) і низька (11%) - реакцій активації, натомість швидкому - навпаки (19% і 43%). Серед хворих, котрі поступили при ЗАРО стресу, хронізація процесу розвивалася у 26% , тоді як при реакції активації - у 19% , тренування - у 11% . Додаткове застосування для лікування фізіотерапії збільшує кратність зниження частоти стресу при виписці з $2,8$ р. до $4,4$ р., а сумісне застосування фізіотерапії і ЛФК - до $5,7$ раз.

На вельми сприятливий вплив ЛФК, в т.ч. дозованого бігу, на адаптаційні реакції хворих на хронічні неспецифічні захворювання легень вказують Клапчук В.В. і Хмелевська Г.А. [256].

Отже, попри те, що одним із найважливіших атрибутів резистентності організму є стан його імунітету, автори концепції ЗАРО та їх послідовники при оцінці резистентності саме цьому аспекту майже не приділили уваги, зробивши акцент на клінічній картині та стійкості до радіації та канцерогенезу. Тому наші дослідження були сфокусовані на виявленні особливостей імунного статусу у осіб з різними типами загальних адаптаційних реакцій.

Переходимо до викладу власних результатів, що базуються на спостереженнях за 180 мужчинами, ліквідаторами аварії на ЧАЕС, віком $30-50$ років, котрі лікувалися на курорті Трускавець від уролітіазу та хронічного калькульозного пієлонефриту.

7.1. Модифікація типування загальних адаптаційних реакцій організму, розробка методики їх ранжування і квантифікації

Типування ЗАРО здійснювали за лейкограмою периферійної крові згідно з класичною методикою Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А. [134], з незначною власною модифікацією. Типоутворюючою ознакою є відносний вміст лімфоцитів. Діапазон 21-27% свідчить за ЗАРО тренування, 28-33% - спокійної активації. Далі йде ЗАРО підвищеної активації, верхня межа для якої авторами чітко не вказана: 40-45%. Використавши число Фібоначчі (модуль Φ , "золота пропорція"), і виявивши, що співвідношення медіанних показників суміжних діапазонів лімфоцитозу рівне $\Phi^{0.5}$ (1,27), ми розрахували діапазон ЗАРО підвищеної активації: 34-43,5%. Слідуючи цій же логіці, ми виділили дві зони ЗАРО переактивації: помірної переактивації (44-54,5%) та вираженої переактивації (55-70%), а також дві зони стресу: помірний стрес (18-20%) та виражений стрес (13-17%). Проте надалі виявилось, що така деталізація надмірна і не підвищує інформативності, тому ми відмовилися від зонування. Згідно з авторами, ЗАРО вважається повноцінною (високих рівнів реактивності, ВРР) при знаходженні еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів в діапазоні 1-6%, моноцитів: 4-7%, лейкоцитів: 4-8 Г/л. Вихід за межі діапазонів розглядається як елемент напруження і свідчить про неповноцінність ЗАРО (низький рівень реактивності, НРР).

В якості характеристик типу ЗАРО розглядали також функціональний стан головних адаптивних залоз: щитовидної, кори наднирників та гонад. Про тиреоїдну функцію судили за вмістом в сироватці крові загального тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3) та тиреотропного гормону (ТТГ), глюкокортикоїдну - за добовою екскрецією з сечею сумарних 17-ОКС, андрогенну - сумарних 17-КС, мінералокортикоїдну - за величиною Na/K-коефіцієнта плазми крові.

Попередній аналіз виявив неузгодження між станом неспецифічної резистентності і детермінуючих їх типами загальних адаптаційних реакцій, що спонукало нас до перегляду ранжування (кваліфікації) останніх. За основу ранжування А була взята величина інтегрального індексу резистентності, обчисленого як середнє арифметичне логарифмів співвідношень визначуваних параметрів із референтними. Виходячи з цього, перший ранг було надано ЗАРО спокійної активації (СА) високих рівнів реактивності (ВРР), другий - ЗАРО підвищеної активації (ПА) ВРР, третій - стресу, четвертий - ЗАРО СА низьких рівнів реактивності (НРР), п'ятий - ЗАРО тренування (Т) НРР, шостий - ЗАРО переактивації (ПерА) і останній, восьмий - ЗАРО ПА НРР.

В монографії авторів концепції ЗАРО ми не знайшли прямої градації різних типів реакції, проте із контексту випливає, що на перше місце вони ставлять підвищену активацію, на друге – спокійну активацію, на третє – тренування ВРР, далі йдуть в такій же послідовності ЗАРО НРР, а реакції напруження і переактивації вважаються песимальними. В монографії Алексєєва О.І. та ін. [5], виходячи з цього, кожний тип ЗАРО оцінено балом: від 6 до 0, при цьому нулем оцінено як стрес, так і переактивацію. Тому ранжування В ми здійснили саме на цих засадах.

Аналіз свідчить, що за пропонованої градації коефіцієнти рангової кореляції ρ Spearman між типом ЗАРО та інтегральним індексом резистентності складає 0,988, індексом відносних показників неспецифічного захисту: 0,845; абсолютних показників неспецифічного захисту: 0,780; відносних показників імунітету: 0,762, тоді як за попередньої градації ЗАРО величини ρ несуттєві (0,244-0,465). Разом з тим, кореляція з індексом абсолютних показників імунітету несуттєва при обидвох методах градації типів ЗАРО.

Наступним етапом дослідження стала квантифікація ЗАРО, тобто кількісна оцінка кожного типу реакції. З цією метою ми знову використали число Фібоначчі (1,615). ЗАРО найвищого рангу (R) оцінили в 7 балів, а оцінка кожного наступного рангу формувалася шляхом ділення попередньої на квадратний корінь із Φ . Рівняння індексу адаптації (IA) виглядає так: $IA = 7\Phi^{(1-R)/2}$

Зробивши прості обчислення, отримали шкалу квантифікації ЗАРО (табл.7.1). Для порівняння приводимо шкалу Алексєєва О.І. та ін. [5].

Щоб віддати належне авторам концепції ЗАРО, пропонуємо надалі одиницю індексу адаптації номінувати ГКУ (Гаркаві, Квакіна, Уколова).

Таблиця 7.1

Шкали квантифікації типів загальних адаптаційних реакцій організму запропонована (а) та існуюча (б)

Загальна адаптаційна реакція (ЗАРО)	Ранг	IA а	IA б
Спокійна активація високих рівнів реактивності (СА ВРР)	1	7	5
Підвищена активація високих рівнів реактивності (ПА ВРР)	2	5,5	6
Тренування високих рівнів реактивності (Т ВРР)	3	4,3	4
Напруження (стрес)	4	3,4	0
Спокійна активація низьких рівнів реактивності (СА НРР)	5	2,7	2
Тренування низьких рівнів реактивності (Т НРР)	6	2,1	1
Переактивація (ПерА)	7	1,7	0
Підвищена активація низьких рівнів реактивності (ПА НРР)	8	1,3	3

Апробація обидвох шкал проведена шляхом обчислення коефіцієнтів лінійної кореляції r між індексами адаптації та параметрами неспецифічного захисту і імунітету.

Констатовано, що за існуючої шкали квантифікації доля слабких та середньої сили кореляційних зв'язків між індексом адаптації та параметрами неспецифічного захисту складає лише 38,9% від усіх можливих, при повній відсутності сильних зв'язків, тоді як за пропонованої шкали останні складають 22,2%, а разом із середніми та слабкими – 66,6%. Вірогідно вищим є також модуль середнього r . Стосовно параметрів імунітету перевага пропонованої шкали теж очевидна: доля зв'язків, що заслуговують уваги, складає 47,8% проти 26,1% у прототипа. В цілому при квантифікації типів ЗАРО за пропонованою шкалою кореляція між індексом адаптації та параметрами резистентності організму має місце у 55,1% випадках проти 31,7% у прототипа.

Вислідом квантифікації є можливість побудови ряду моделей ЗАРО. На рис. 7.1 зображена перша з них, названа нами лонгітудинальною дискретною. Висота стовбців (вісь Y) відповідає величині індексу адаптації, ширина (вісь X) - діапазону вмісту лімфоцитів, а вісь Z – вмісту моноцитів.

Модель унаочнює можливість вертикальних переміщень, спряжених із переміщеннями як вліво-вправо, так і вперед-взад. До певної міри це нагадує рух електронів по стаціонарних ("дозволених") орбітах. Друга модель, циркулярна дискретна (рис. 7.2), повторюючи, в принципі, першу, унаочнює можливість переходу ЗАРО напруження в переактивацію, оминаючи інші ЗАРО. Подібна ситуація якраз притаманна особам, підлеглим дії чинників аварії на ЧАЕС.

Застосування запропонованої шкали дозволяє розв'язати суперечності, з якими раніше було зіткнулися наші колеги [5,161] при характеристиці адаптації та резистентності осіб, потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи. Так, на фоні знижених в цілому показників неспецифічного захисту та високої частоти імунної дисфункції частість ЗАРО підвищеної активації НРР, котра розглядалась як проміжна (4-й ранг), серед школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, складає $38,4 \pm 5,3\%$, серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС – $23,0 \pm 4,5\%$, що перевищує таку серед контрольного контингенту курорту Трускавець ($16,2 \pm 3,1\%$). І лише розгляд даної ЗАРО в якості песимальної ставить все на свої місця. Шкала дає нам можливість ретроспективно констатувати, що середній індекс адаптації в обидвох вибірках осіб, підданих чинникам чорнобильської катастрофи, складає відповідно 2,16 і 2,34, тобто лише 62,3 % і 67,6 % від індексу адаптації хворих із "чистих" теренів та 39,3% і 42,5% - здорових осіб.

Наш підхід до оцінки ЗАРО вигідно відрізняється від такого Бажан К.В. [46], котра не диференціювала гармонійні (ВРР) та дисгармонійні (НРР) реакції. Але навіть за такого підходу вона констатувала серед ліквідаторів найвищу частість реакції підвищеної активації (у 31,19%) і найнижчу - спокійної активації (у 10,95%). В контексті приведених автором даних про суттєві порушення у обстеженого нею контингенту компенсаторно-приспосувальних процесів в поєднанні з функціональною та органічною патологією серцево-судинної та травної систем слід гадати, що реально мали місце саме песимальна, за нашою версією, реакція ПА НРР і оптимальна реакція СА ВРР. Реакція стресу виявлена у 27,62% ліквідаторів, що значно вище, ніж у нашому випадку, проте нема згадки про реакцію переактивації - другу іпостась стресу.

7.2. Взаємозв'язки між адаптацією і імунітетом

В попередніх розділах показано, що особи, потерпілі від наслідків чорнобильської катастрофи, характеризуються ослабленням пристосувально-захисних механізмів. З іншого боку, відомо про значну роль імунного статусу у виникненні та перебігу піелонефриту. З огляду на це, ми поставили перед собою мету виявити взаємозв'язки між станом адаптації та окремих ланок імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології.

Таблиця 7.2

Порівняльна характеристика функціонального стану адаптивних систем ліквідаторів (абсолютні величини)

Параметр			17-ОКС сечі	17-КС сечі	T ₄ плазми	T ₃ плазми	ТТГ плазми	Na/K плазми	Індекс адаптації
Група	n		мкМ/д	мкМ/д	нМ/л	нМ/л	мО/л		ГУК
Донори (контроль)	20	X m	12,0 ±0,7	52,1 ±1,7	104 ±5	2,15± 0,12	1,70± 0,20	29,9 ±0,9	5,49 ±0,15
Уролітіаз асептичний	30	X m	8,4 ±0,4*	52,1 ±1,3	133 ±5*	1,84± 0,04*	1,86± 0,08	30,8 ±0,8	2,49 ±0,19*
КПН латентний	20	X m	8,2 ±0,5*	48,3 ±1,8	126 ±7*	1,80± 0,05*	1,76± 0,08	30,3 ±0,9	2,04 ±0,10*
КПН, ф.ремісії	10	X m	7,2 ±0,5*	48,2 ±2,7	121 ±9	1,76± 0,06*	1,76± 0,14	32,1 ±1,2	2,39 ±0,23*
КПН, Активна фаза	10	X m	8,1 ±0,4*	49,2 ±1,8	136 ±9*	1,83± 0,08*	1,72± 0,06	29,7 ±1,1	1,46 ±0,09*
		P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	ns	a
		P ₂₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₂₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c
		P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
		P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	c
		P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	ns	b

Обстежений нами контингент ліквідаторів в цілому (табл. 7.2 і 7.3) 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).

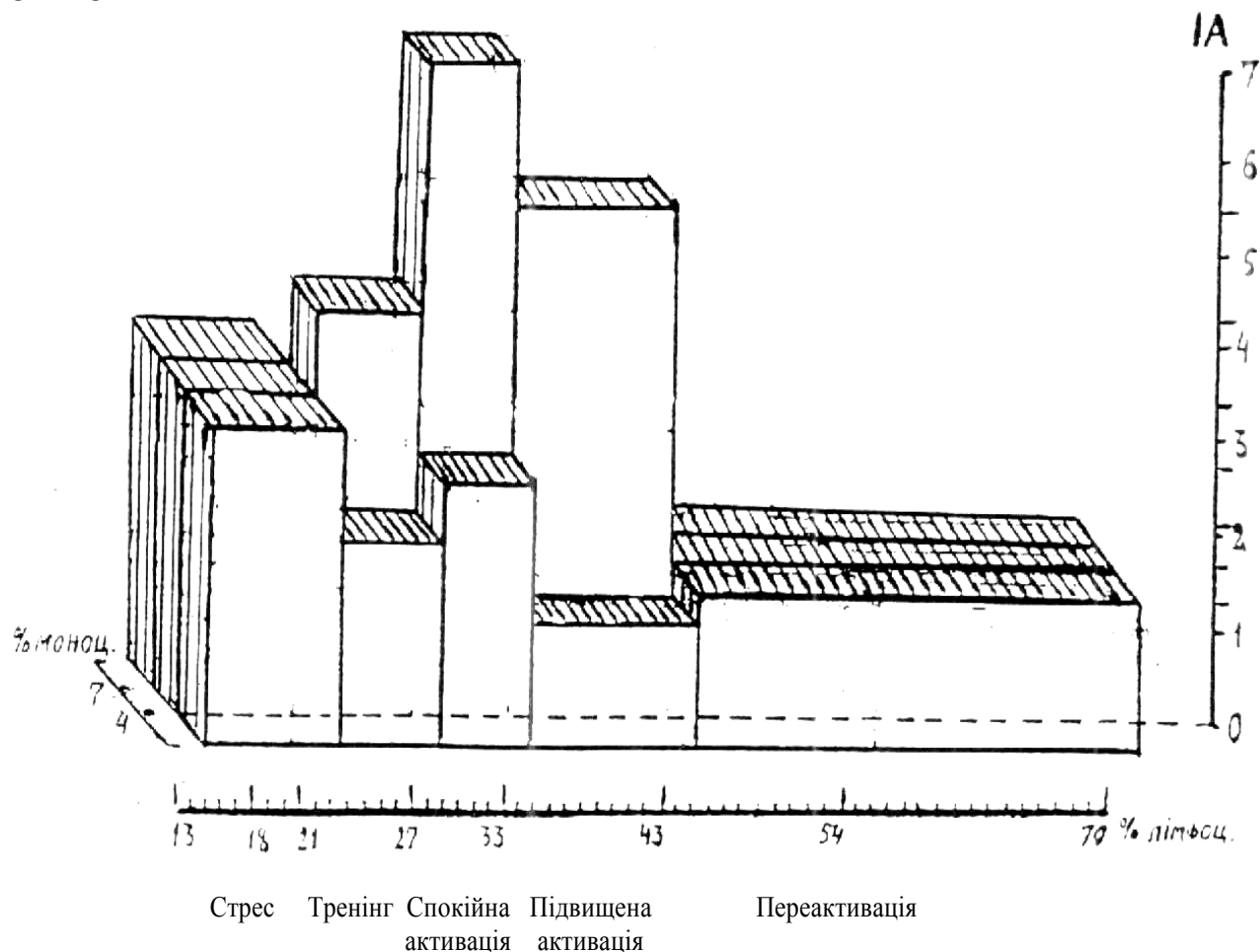


Рис. 7.1. Лонгітудінальна дискретна модель ЗАРО

Таблиця 7.3

Порівняльна характеристика функціонального стану адаптивних систем ліквідаторів (відносні величини)

Параметр Група	n		17-ОКС сечі	17-КС сечі	T ₄ плазми	T ₃ плазми	ТТГ плазми	СТІ	Na/K плазми	ЕТТІ ₄	Індекс адаптації
Донори (контроль)	20	X	100	100	100	100	100	1	100	1	100
Уролітіаз асептичний	30	X m	70,2 ±3,4	100,1 ±2,6	128,3 ±4,7	85,6± 2,0	109,4± 4,5*	0,941	102,5 ±2,6	0,896	45,4 ±3,4
КПН латентний	20	X m	68,3 ±4,3	92,9 ±3,4	121,6 ±6,8	83,7± 2,4	103,5± 4,7	0,913	101,0 ±2,9	0,903	37,2 ±1,8
КПН, ф.ремисії	10	X m	59,7 ±4,0	92,6 ±5,2	116,4 ±9,1	81,9± 2,8	103,5± 8,2	0,888	106,9 ±4,2	0,855	43,5 ±4,2
КПН, активна фаза	10	X m	67,6 ±3,6	94,6 ±3,4	130,8 ±9,1	85,1± 3,8	101,2± 3,5	0,942	99,0 ±3,9	0,908	26,6 ±1,6
		P ₂₋₃	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	-	a
		P ₂₋₄	a	ns	ns	ns	ns	-	ns	-	ns
		P ₂₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	-	a
		P ₃₋₄	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	-	ns
		P ₃₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	-	c
		P ₄₋₅	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns	-	c

Стосовно тиреоїдних гормонів відхилення неоднозначні: на тлі близького до норми рівня ТТГ вміст в плазмі Т₄ виявився підвищеним на 16,4-30,8%, натомість Т₃ - зниженим на 14,4-18,1%, що, очевидно, зумовлено порушенням дейодування Т₄ в периферійних тканинах.

Взявши до уваги, що Т₃ в еквімолекулярній концентрації в 4 рази активніший, ніж Т₄, та враховуючи їх середньонормальні концентрації, пропонуємо обчислення сумарного тиреоїдного індекса (СТІ) за формулою:

$$СТІ = (T_4/104 + 4 \cdot T_3/2,15)/5.$$

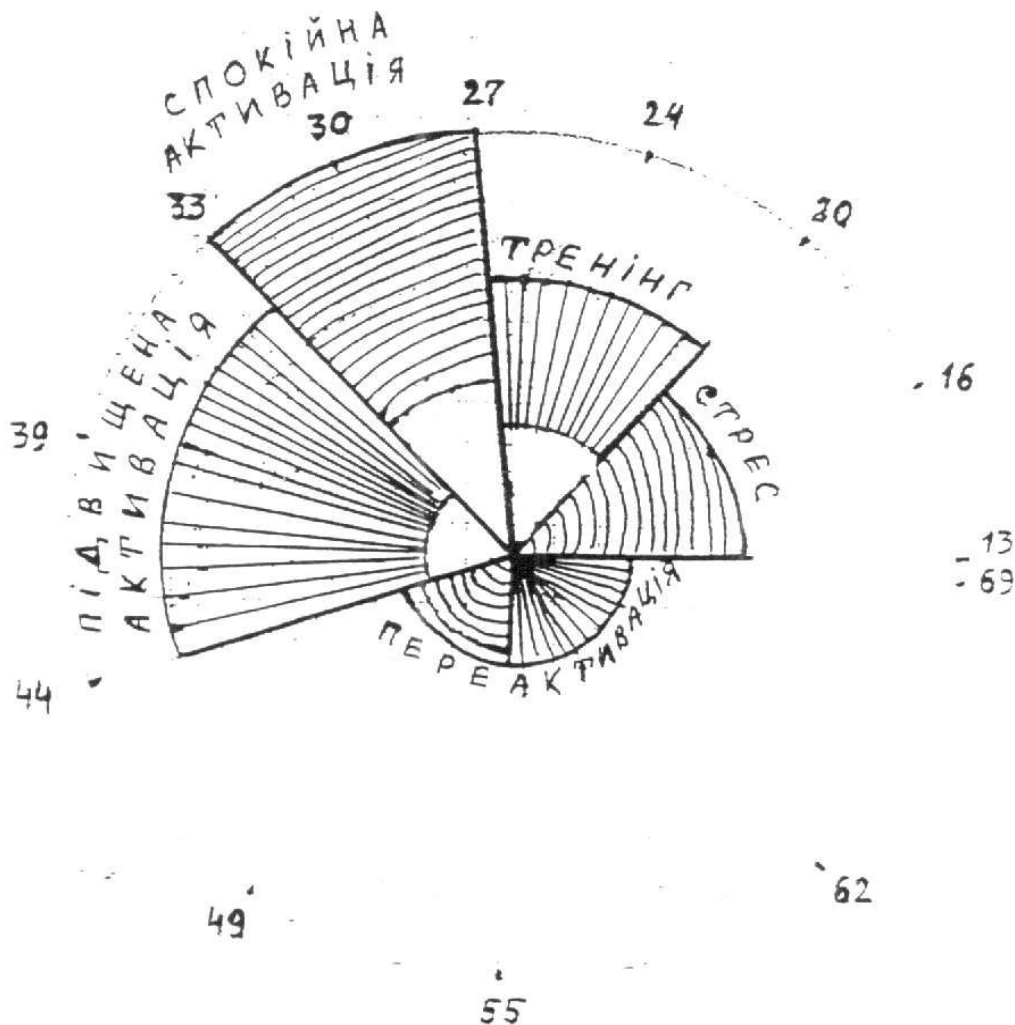


Рис. 7.2. Циркулярна дискретна модель ЗАРО

Як бачимо на табл. 7.3, СТІ складає 88,8-94,2% СН. Отже, для контингенту в цілому характерна гіпофункція ерготропних систем (глюкокортикоїдної і тиреоїдної) в поєднанні із нормальною функцією трофотропних систем (мінералокортикоїдної і андрогенної). Ерготропно-трофотропний індекс (ЕТТІ₄), як середнє геометричне відносних величин 4 ендокринних параметрів, обчислений за формулою:

$$ЕТТІ_4 = (17 \cdot ОКС \cdot СТІ / 17 \cdot КС \cdot Na/K)^{0,25},$$

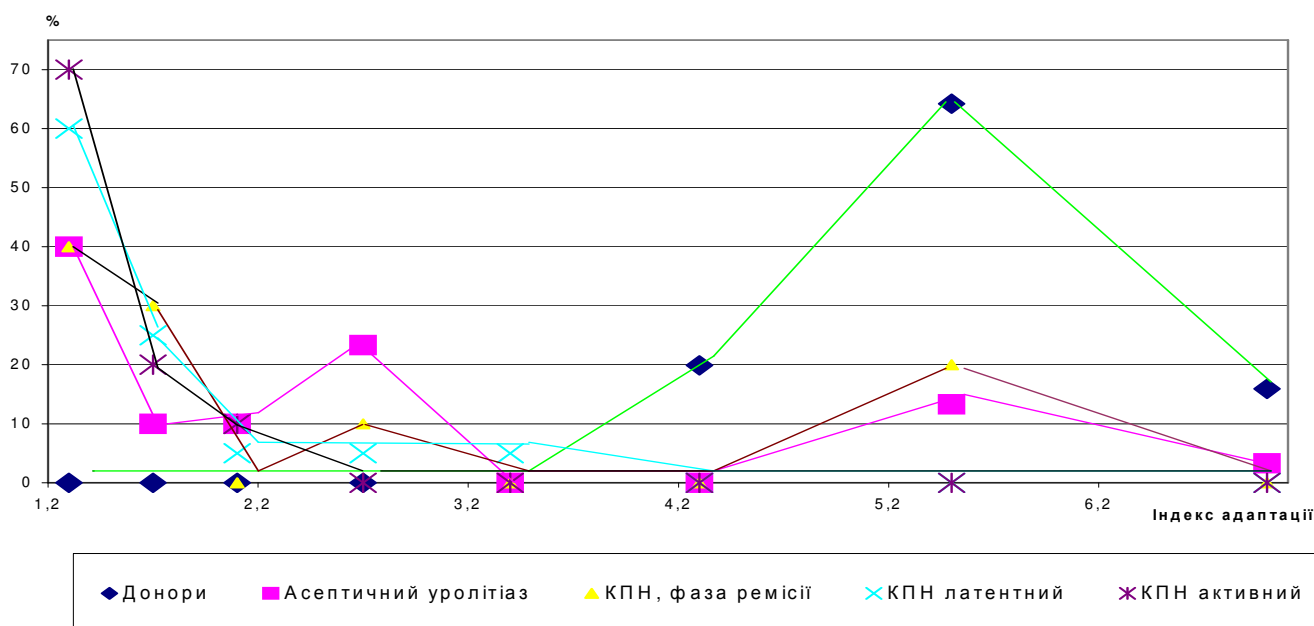
складає в цілому 85,5-90,8% СН.

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-Уколовой) 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 склав 2,08 ГКУ, тобто лише 38% такого у здорових донорів. Отримані дані, в принципі, узгоджуються із отриманими раніше при обстеженні 87 ліквідаторів [5]: домінуючими (62,1%) виявилися несприятливі ЗАРО (ПА НРР - 23,0%, переактивація - 39,1%), тоді як частість сприятливих склала 12,6% (ПА ВРР - 9,2%, СА ВРР - 3,4%), а проміжних - 35,3% (Т НРР - 9,2%, СА НРР - 13,8%, хронічний стрес - 2,3%). Ретроспективно обчислена нами пересічна величина індексу адаптації складає 2,34 ГКУ. Отже, для ліквідаторів в цілому характерний дезадаптоз.

При аналізі окремих ендокринних параметрів, як абсолютних, так і відносних, міжгрупових розбіжностей не виявлено (табл. 7.2 і 7.3), за винятком індексу адаптації, який в найменшій мірі відхилявся 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 (рис. 7.3), які відображують частість окремих типів ЗАРО. Видно, що на противагу 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%.

Рис. 7.3. Адаптаційні профілі ліквідаторів з різними формами урологічної патології



Натомість сприятливі ЗАРО констатовані у 16,6% ліквідаторів без пієлонефриту та у 20% випадків КПН в ф. ремісії при цілковитій їх відсутності у випадках латентного чи активного КПН. Відсутність супутнього пієлонефриту супроводжується також вищою частістю проміжних ЗАРО: 33,3% проти 10-15% за його наявності.

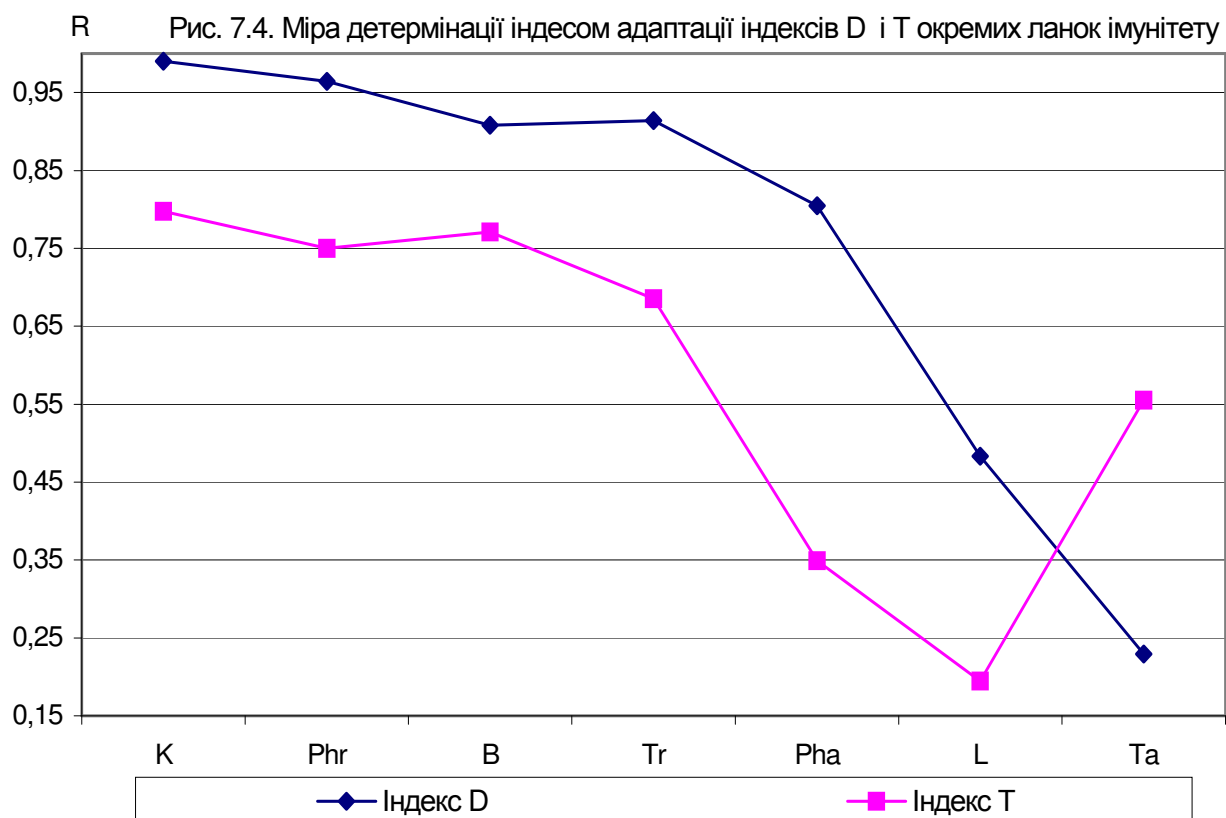
Аналіз лінійних кореляційних зв'язків між індексом адаптації, з одного боку, та індексами D і T окремих ланок імунітету - з іншого боку, показує, що індекс адаптації, як правило, тісніше зв'язаний, по-перше, з індексами D, ніж T, а по-друге, із відносними, ніж абсолютними параметрами фагоцитарної і Т-клітинної ланок (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Коефіцієнти лінійної кореляції між індексом адаптації та індексами D і T окремих ланок імунітету

Код	Ланка	I	D	T
Phr	Фагоцитарна (відносні)	10	0,982	0,866
Pha	Фагоцитарна (абсолютні)	7	0,897	0,591
Tg	Т-клітинна (відносні)	5	0,956	0,828
Ta	Т-клітинна (абсолютні)	5	0,479	0,745
B	В-клітинна	8	-0,953	0,878
K	Кіллерна	4	0,995	0,893
L	Загальні лімфоцити	2	-0,695	0,441

Ще чіткіше ці розбіжності унаочнюються на рис. 7.4, на якому замість коефіцієнта кореляції r відкладені величини коефіцієнта детермінації R ($R=r^2$). Як бачимо, стан адаптації, вірніше дезадаптації, визначає відхилення від норми (оцінене індексом D) кіллерної ланки на 99,0%, відносних параметрів фагоцитарної ланки - на 96,4%, Т-клітинної ланки - на 91,4%, В-клітинної - на 90,8%, натомість при використанні для оцінки вираженості імунодисфункції індексу T міра її визначення станом адаптації складає 62,7-79,7%. 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 визначення дезадаптозом 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 0,983, тобто дезадаптоз визначає вираженість імунодисфункції на 96,6%. При застосуванні індекса T_{27} відповідні цифри складають 0,888 та 78,9%. Ще тісніші зв'язки виявляються при аналізі нелінійної кореляції (рис. 7.5).

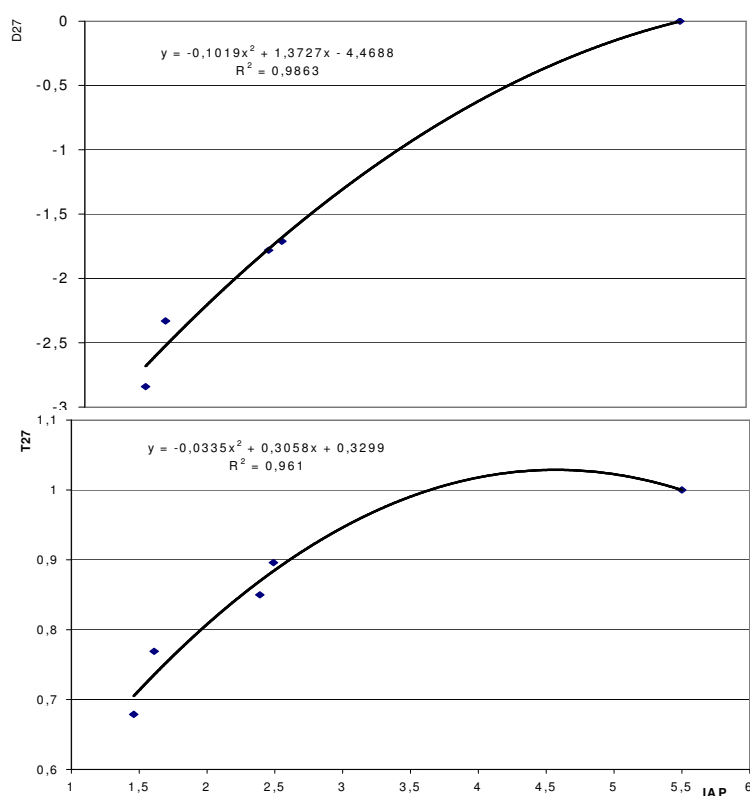
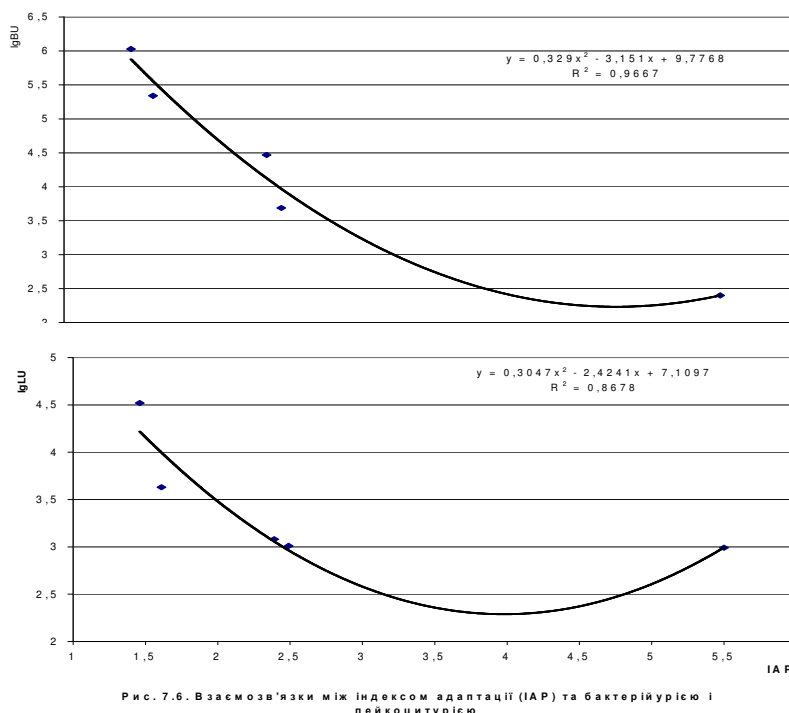


Рис. 7.5. Взаємозв'язки між індексами адаптації (IAP) та імунодисфункції D і T

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 (-0,918), еритроцитурії (-0,883), протеїнурії (-0,679) та лейкоцитурії (-0,607). Детальний аналіз свідчить про нелінійний характер таких зв'язків (рис. 7.6).



При використанні для інтегральної оцінки імунодисфункції вже згадуваних 8 найлабільніших параметрів, які репрезентують різні механізми резистентності до інфекції (активність лізоциму сироватки, вміст в ній фібронектину, дрібномолекулярних ЦК, індекс бактерицидності нейтрофілів, відносний рівень T-, Ta-, NK-лімфоцитів, РБТЛ на ФГА), коефіцієнт лінійної кореляції між індексом адаптації та D₈ склав 0,993, T₈ - +0,939. Отже, зв'язки сукупності адаптивних гормонів із найлабільнішими параметрами імунітету тісніші, що цілком зрозуміло, позаяк саме вони в найбільшій мірі підлеглі негативному впливу дезадаптозу.

Стосовно окремих ендокринних параметрів виявлено, що їх вплив на різні ланки імунітету, якщо судити за парними коефіцієнтами лінійної кореляції, різновеликий та різноспрямований (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Матриця лінійних кореляційних зв'язків між ендокринними і інтегрованими імунними параметрами

Параметри	Індекси	17-ОКС	17-КС	T ₄	T ₃	Na/K
Phr	D ₁₀	0,884	0,684	-0,900	0,888	-0,104
	T ₁₀	0,714	0,669	-0,796	0,702	0,110
Pha	D ₇	0,731	0,681	-0,817	0,728	0,116
	T ₇	0,381	0,413	-0,626	0,350	0,402
Tr	D ₅	0,856	0,852	-0,741	0,878	-0,139
	T ₅	0,671	0,894	-0,556	0,696	0,042
Ta	D ₅	0,094	0,348	-0,434	0,137	0,736
	T ₅	0,498	0,675	-0,622	0,506	0,353
B	D ₈	-0,763	-0,534	0,940	-0,783	-0,118
	T ₈	0,637	0,492	-0,887	0,654	0,289
K	D ₄	0,922	0,740	-0,865	0,935	-0,184
	T ₄	0,706	0,773	-0,736	0,720	-0,194
L	D ₂	-0,924	-0,688	0,489	-0,908	0,819
	T ₂	0,744	0,711	-0,160	0,709	-0,892
Інтегральний селективний	D ₈	0,890	0,713	-0,885	0,902	-0,115
	T ₈	0,787	0,794	-0,775	0,801	0,025
Інтегральний субтотальний	D ₂₇	0,847	0,671	-0,902	0,860	-0,025
	T ₂₇	0,692	0,710	-0,777	0,700	0,171

Так, вміст загальних лімфоцитів (L) тісно інверсно пов'язаний з екскрецією 17-ОКС і рівнем у плазмі T_3 та прямо - із Na/K-коефіцієнтом плазми, що узгоджується із класичним положенням про лімфолітичну дію глюкокортикоїдів і тиреоїдних гормонів та лімфопроліферативну - мінералокортикоїдів. Характерний для бстеженого контингенту лімфоцитоз можна пов'язати з їх схильністю до гіпокортицизму та гіпотиреозу.

Така ендокринна констеляція, разом із підвищеним рівнем T_4 , пов'язаним, в свою чергу, із уповільненням його трансформації у T_3 , визначає, по-перше, зниження активності кіллерної ланки, по-друге, пригнічення експресії рецепторів Т-лімфоцитів, що проявляється у зниженні їх відносного (але не абсолютного) вмісту, по-третє, активізацію В-ланки, по-четверте, пригнічення фагоцитарної ланки імунітету.

17-ОКС в найбільшій мірі визначають вміст загальних лімфоцитів (на 85,4%) і стан кіллерної ланки (на 85,0%), дещо в меншій - відносні параметри фагоцитарної (на 78,1%) і Т-ланки (на 73,3%), приблизно наполовину - параметри В-ланки (на 58,2%), абсолютні параметри фагоцитарної ланки (на 53,4%).

17-КС, судячи за коефіцієнтом детермінації, максимальний вплив чинять на відносні параметри Т-ланки, визначаючи їх відхилення від норми на 72,6%, тоді як зміни параметрів фагоцитарної і кіллерної ланок визначаються ними на 54,8-46,4%, параметрів В-ланки - на 28,5%.

Імуномодуючі ефекти T_4 і T_3 на ланки імунітету протилежні за скерованістю, разом з ним близькі за вираженістю, знову ж таки, якщо судити за коефіцієнтами детермінації.

Рівень Na/K-коефіцієнта, як маркера мінералокортикоїдної активності, закономірно визначає лише загальний лімфоцитоз (на 67,1%) та абсолютний вміст Т-лімфоцитів (на 54,2%), який, в свою чергу, не підлягає впливу інших досліджених гормонів.

Знову виявляється вища інформативність стосовно зв'язків між гормонами і ланками імунітету індексу D порівняно із T. Разом з тим, стосовно узагальнюючих параметрів різниця між ними дещо нівелюється, складаючи для інтегрального селективного блоку із 8 параметрів 0,081-0,160, а для інтегрального субтотального (27 параметрів) - 0,039-0,160.

Множинний кореляційний аналіз свідчить, що інтегральні індекси імунодисфункції на 100% визначається 4 ендокринними параметрами. Приводимо рівняння множинної регресії:

$$D_8 = -12.86 + 1.872 \cdot T_3 - 0.097 \cdot T_4 + 0.419 \cdot KS - 0.243 \cdot OKS; R^2 = 1$$

$$T_8 = -1.480 - 0.214 \cdot T_3 - 0.016 \cdot T_4 + 0.101 \cdot KS - 0.053 \cdot OKS; R^2 = 1$$

$$D_{27} = -6.07 - 0.126 \cdot T_3 - 0.081 \cdot T_4 + 0.323 \cdot KS - 0.17 \cdot OKS; R^2 = 1$$

$$T_{27} = 0.703 - 0.89 \cdot T_3 - 0.012 \cdot T_4 + 0.065 \cdot KS - 0.008 \cdot OKS; R^2 = 1$$

З метою виокремлення імуномодуючого впливу кожного гормону від сумарного впливу їх констеляції були обчислені коефіцієнти їх парціальної кореляції з індексом D_{27} (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Матриця парціальних кореляційних зв'язків між індексом D_{27} та ендокринними параметрами у ліквідаторів

x	y	Z	r_{xy}	r_{yz}	r_{xz}	zr_{xy}	$y r_{xz}$
D_{27}	OKS	KS	0,847	0,705	0,671	0,711	0,196
D_{27}	OKS	T_4	0,847	-0,771	-0,902	0,551	-0,735
D_{27}	OKS	T_3	0,847	0,994	0,860	-0,141	0,311
D_{27}	OKS	Na/K	0,847	-0,550	-0,025	0,998	0,993
D_{27}	KS	T_4	0,671	-0,308	-0,902	0,957	-0,985
D_{27}	KS	T_3	0,671	0,709	0,860	0,170	0,735
D_{27}	KS	Na/K	0,671	-0,334	-0,025	0,703	0,285
D_{27}	T_4	Na/K	-0,902	-0,002	-0,025	-0,902	-0,062
D_{27}	T_3	Na/K	0,860	-0,516	-0,025	0,989	0,958
D_{27}	T_4	T_3	-0,902	-0,780	0,860	-0,724	0,578

Виявлено, що міра детермінації D_{27} з боку 17-ОКС за умовного виключення впливу 17-КС зменшується із 71,7% до 50,6%, T_4 - до 30,4%, а T_3 - сходять нанівець (до 2,0%), натомість усунення впливу мінералокортикоїдів збільшує детермінацію до 99,6%. З іншого боку, виключення дії 17-ОКС обмежує детермінацію D_{27} рівнем T_4 із 81,4% до 54,0%, T_3 - із 74,0% до 9,7%, 17-КС - із 45,0% до 3,8%, натомість демаскує ефект мінералокортикоїдів: індетермінація (0%) трансформується у повну детермінацію (98,6%). Усунення ефекту 17-КС послаблює ефект T_3 із 74,0% до 54,0%, але посилює - T_4 із 81,4% до 97,0%, при цьому проявляється слабка детермінація з боку мінералокортикоїдів (8,1%), до того цілком відсутня. Виключення впливу останніх зовсім не відбивається на мірі детермінації D_{27} з боку T_4 , натомість суттєво посилює її з боку T_3 (із 74,0% до 97,8%) і незначно (із 45,0% до 49,4%) - з боку 17-КС.

Нарешті, за умовної відсутності дії T_4 ефект 17-КС посилюється із 45,0% до 91,6%, тоді як мінералокортикоїдів - залишається близьким до 0. Натомість усунення впливу T_3 зводить детермінацію D_{27} з боку 17-КС нанівець (2,9%), але трансформує індетермінацію імунодисфункції з боку мінералокортикоїдів у майже повну детермінацію (на 91,8%).

Викладене демонструє переваги саме комплексного, інтегрального підходу при аналізі взаємозв'язків між імунною та ендокринною системами з використанням, з одного боку, узагальненого індексу імунодисфункції, а з другого - індексу адаптації, який відображує констеляцію головних адаптивних гормонів.

Тепер зупинимся на результатах дослідження, проведеного разом з Чебаненко Л.О. [612] з використанням аналогічного методичного підходу, іншої категорії потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи - школярів, котрі мешкають на радіоактивно забруднених теренах. У них теж констатовано дезадаптованість. В різних групах пересічні величини індексу адаптації склали 44,0-55,6% рівня здорових школярів.

Констатовані суттєво знижені індекси адаптації та елементи напруження лейкограми, як і слід було очікувати, відображають порушення функцій головних адаптивних систем та їх дисгармонію.

Обстежений контингент школярів в цілому характеризується схильністю до гіперфункції андрогенсекретуючих залоз (ретикулярної зони кори наднирників і гонад) в поєднанні із гіпофункцією фасцикулярної зони кори наднирників, яка секретує глюкокортикоїди. Нормальний рівень тироксину зареєстровано лише у 63,6-75,0% школярів.

Індекс напруження Баєвського, як маркер вегетативного холінергічно-адренергічного гомеостазу, в межах норми зареєстровано лише у 27,3-41,7% обстежених, тоді як у переважній більшості констатовано знижені показники.

Можна говорити про схильність обстеженого контингенту до гіпосимпатотонії/ваготонії та гіпотиреозу. Гіпотиреоз має первинний характер, про що свідчить схильність до підвищення рівня ТТГ. Це узгоджується із схильністю до гіпокортицизму з огляду на реципрокність секреції ТТГ і АКТГ.

Активність ерготропних систем, корелятами/маркерами яких виступають екскреція метаболітів глюкокортикоїдів (17-ОКС), сумарний тиреоїдний індекс плазми та симпатичний тонус (АМо), констатована зниженою. Натомість активність трофотропних систем, репрезентованих екскрецією метаболітів андрогенів (17-КС), вагусним тонусом (ΔX) та інтенсивністю гуморального каналу регуляції (Мо), перевищує нормальний рівень.

Кореляційний аналіз свідчить про наявність тісних зв'язків між параметрами вегето-ендокринної регуляції, з одного боку, та окремих ланок імунітету і імунним статусом в цілому - з іншого боку. При цьому ерготропні фактори пов'язані із імунними параметрами прямо, натомість трофотропні - інверсно.

Стосовно окремих адаптивних чинників слід відзначити, що в найбільшій мірі визначає імунний статус, точніше імунодисфункцію, виражену інтегральним індексом D_{29} , вміст в плазмі загального трийодтироніну. При цьому найпідлеглишими його впливові виявилися показники фагоцитарної та В-клітинної ланок, дещо в меншій мірі - абсолютні показники Т-клітинної ланки. Натомість відносні показники Т-клітинної ланки та загальний вміст лімфоцитів визначаються в меншій мірі. Інший тиреоїдний гормон - тироксин визначає імунодисфункцію в 2,8 рази слабше, що, в принципі, узгоджується із його в 4 рази слабшою фізіологічною активністю порівняно із T_3 та в 1,6 рази вищим вмістом (відносно норми) в плазмі ($4 : 1,6 = 2,5$). При цьому найвідчутніша різниця виявлена стосовно визначення фагоцитарної ланки (4,2-5,9 рази), тоді як стосовно В-ланки вона складала 2,3 рази, а Т-ланки - лише 1,5 рази, як і вмісту лімфоцитів в цілому (1,9 рази).

Добова екскреція з сечею метаболітів глюкокортикоїдів визначає імунодисфункцію в значній мірі, при цьому приблизно однаково всі ланки (в межах 81,7-98,0%), за винятком загального вмісту лімфоцитів. Майже аналогічну за силою, але протилежну за характером детермінацію імунодисфункції чинять андрогени, якщо судити за добовою екскрецією із сечею 17-КС. Нюансом є випадаючий із ряду низький коефіцієнт детермінації відносних показників Т-клітинної ланки. Інший трофотропний фактор - ваготонус - теж негативно детермінує імунодисфункцію, при цьому рівномірно всі ланки імунітету (на 75,7-98,0%). Нарешті, симпатотонус чинить пряму визначальну дію на імунну систему, при цьому в найбільшій мірі на В-клітинну ланку, а в найменшій - на абсолютні показники фагоцитарної ланки та загальний вміст лімфоцитів.

При аналізі детермінації імунного статусу ерго- і трофотропними адаптивними системами виявлено, по-перше, їх протилежний характер, а по-друге, приблизно однакову (стосовно Та-, Phг-, Pha-параметрів) чи різко відмінну (стосовно В-, Тг-, L-параметрів) міру детермінації. Інтегральний стан адаптивних систем, виражений ерго-трофотропним індексом, в найбільшій мірі визначає рівень абсолютних параметрів Т-клітинної ланки, в найменшій - загальний вміст лімфоцитів.

Викладене дає підстави стверджувати, що виявлена у школярів імунодисфункція визначається ослабленням впливу ерготропних адаптивних факторів (глюкокортикоїдів, симпато-адреналової системи, тиреоїдних гормонів, можливо - глюкагону та інших контрінсулярних агентів) в поєднанні із посиленням впливу трофотропних адаптивних факторів (андрогенів, ваго-інсулярної системи, можливо - серотоніну, гістаміну тощо). Іншими словами, імунодефіцит з точки зору причинно-наслідкових зв'язків є, по-перше, вторинним, а по-друге, визначається саме дезадаптованістю, а не хронічною соматичною патологією травної системи.

Співставлення стану параметрів адаптації і імунітету та їх взаємозв'язків у двох категоріях потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи дає нам підстави дійти висновку про їх принципову подібність, а отже - зумовленість саме чинниками катастрофи - малими дозами іонізуючої радіації та хронічним психо-емоційним стресом.

7.3. Метаболічні чинники імунодисфункції

Позаяк той чи інший тип ЗАРО як гормональний ансамбль асоціюється із певними величинами параметрів обміну речовин, логічно припустити, що виявлені нами прояви імунодисфункції зумовлені не тільки гормональними, а й метаболічними чинниками. Перевірка цього припущення може бути здійснена двома шляхами: порівняльним вивченням стану метаболізму в різних фазах патологічного процесу та аналізом метаболічно-імунних кореляцій і спряження.

Передовсім, розглянемо рутинні маркери реактивності, величина яких відображує рівень і/або співвідношення окремих фракцій білків плазми (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Порівняльна характеристика показників маркерів реактивності у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			ШОЕ,	ТП,	CRP,	СК,
Група	(n)		мм/год	од.	од.	од.екс.
Донори (контроль)	20	X	5.5	2.00	1.00	0.140
		σ	4.3	0.98	0.56	0.024
		m	1.0	0.22	0.12	0.005
		Cv	0.778	0.491	0.562	0.175
Уролітіаз асептичний	30	X	5,5	2.45	1.83	0.164
		σ	3,0	1.22	0.97	0.023
		m	0,9	0.22	0.18*	0.004*
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	8,0	2.00	1.84	0.167
		σ	4,4	0.89	1.26	0.043
		m	0,8	0.20	0.28*	0.010*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	7.6	2.36	1.70	0.168
		σ	5.2	1.15	0.95	0.027
		m	1.6	0.36	0.30*	0.008*
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	11,4	1.68	2.10	0.169
		σ	10,1	0.73	0.99	0.021
		m	2,3*	0.23	0.31*	0.007*

Видно, що швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) при асептичному уролітіазі не відрізняється від нормальної, зростає в 1,5 рази при розвитку латентного запалення, в 2 рази - при його маніфестації, зменшуючись при досягненні ремісії до 138% СН.

Реакція на С-реактивний протеїн (CRP), відсутня в донорів, виявлена слабовираженою навіть за умов асептичного уролітіазу, залишається на цьому ж рівні при латентному КПП, дещо посилюється в активній фазі і сягає мінімального рівня в фазі ремісії КПП.

Тимолова проба (ТП) констатована цілком нормальною в усіх групах ліквідаторів, натомість концентрація сіалових кислот (СК) - в однаковій мірі підвищеною.

Порівняльна характеристика параметрів білково-азотистого обміну була приведена нами в попередніх розділах (табл. 3.3, 3.4, 4.19).

Зараз же розглянемо показники ферментемії та білірубінемії, які зазвичай номінують "печінковими пробами". Як видно на табл. 7.8, активність холінестерази (ХЕ) плазми у ліквідаторів з асептичним уролітіазом складає 84% СН, при обтяженні стану латентним запальним процесом вона падає до 66% СН, сягаючи мінімуму (63% СН) в активній фазі КПП. Разом з тим, ремісія запалення супроводжується лише незначним підвищенням активності ХЕ.

Таблиця 7.8

Порівняльна характеристика показників ферментемії і білірубінемії у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			ХЕ,	ЛФ,	Амілаза,	АлТ,	АсТ,	Білірубін,
Група	(n)		мкМ/с·л	нМ/с·л	мг/с·л	нМ/с·л	нМ/с·л	мкМ/л
Донори (контроль)	20	X	153	250	6,1	109	77	14,5
		σ	65	144	2,3	54	33	5,0
		m	14	32	0,5	12	7	1,3
		Cv	0,423	0,577	0,373	0,494	0,426	0,414
Уролітіаз асептичний	30	X	129	271	5,3	86	65,5	9,9
		σ	56	151	2,0	39	30	2,5
		m	11	30	0,4	7	6	0,5*
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	101	281	5,5	135	82,5	10,4
		σ	35	194	2,3	52	36	4,5
		m	8*	46	0,5	12	8	1,0*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	98	247	4,9	70	70	10,1
		σ	38	129	1,4	25	25	4,1
		m	13*	41	0,4	8*	8	1,3*
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	96	289	6,3	80	70	12,2
		σ	36	143	2,1	43	25	7,6
		m	11*	48	0,7	13	8	2,4

Активність інших ензимів - аланінової (АлТ) і аспарагінової (АсТ) трансаміназ, теж помірно (на 21% і 15% відповідно) знижена за умов асептичного уролітіазу, при розвитку латентного КПН, навпаки, підвищується (до 124% і 107% відповідно), а при маніфестації запального процесу це підвищення сходиться нанівець, досягаючи рівня, як при асептичному уролітіазі. Розвиток ремісії супроводжується мінімізацією активності АлТ (64% СН) за аналогічного рівня АсТ (91% СН). Активність амілази і лужної фосфатази проявляє незначну тенденцію до підвищення в процесі переходу від асептичного уролітіазу спочатку до латентного, а потім - до активного КПН з наступним зниженням до початкових рівнів в фазі ремісії.

Рівень загального білірубину в 3 групах ліквідаторів виявлено хоч і в межах норми, але нижчим, ніж у донорів. Ця особливість зникає в активній фазі КПН.

Аналіз показників ліпідного обміну (табл. 7.9) свідчить, що рівень загальних ліпідів плазми за умов як асептичного уролітіазу, так і латентного КПН проявляє лише тенденцію до підвищення, відповідно до 111% і 114% СН. Маніфестація запального процесу асоціюється із суттєвою гіперліпемією (121% СН), яка стає ще відчутнішою при досягненні фази ремісії (134,5% СН). Натомість середній рівень загального холестерину плазми в усіх групах ліквідаторів знаходиться в межах 89-92% такого донорів. При цьому вміст холестерину в складі β -ліпопротеїдів знижений: за умов асептичного уролітіазу - до 90% СН, латентного КПН - до 84% СН, активного КПН - до 81,5% СН, знову підвищуючись до 93% СН в фазі ремісії КПН. Вміст холестерину в складі α -ліпопротеїдів, навпаки, проявляє тенденцію до зростання в процесі розвитку патологічного процесу: від 105% СН при асептичному уролітіазі до 119% СН в фазі ремісії КПН.

Прості розрахунки показують, що сумарний вміст решти компонентів ліпідного спектру складає 124-131% рівня донорів. Це узгоджується з даними [408] про підвищення у хворих на хронічний пієлонефрит рівня загальних ліпідів, в тому числі тригліцеридів, вільних жирних кислот і фосфоліпідів, разом з тим, нами констатовано зниження загального холестерину і β -ліпопротеїдів, що слід вважати особливістю обстеженого контингенту. Внаслідок дискордантних змін розподілу холестерину в складі ліпопротеїдів високої та низької і дуже низької щільності обчислений коефіцієнт атерогенності Клімова виявляється нижчим від такого донорів на 19-27%.

Отже, виявлені нами початкові відхилення у ліпідному спектрі ліквідаторів можна інтерпретувати як прояв порушення естроген/тестостеронового балансу в бік естрогенізації.

Таблиця 7.9

Порівняльна характеристика показників ліпідного обміну у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Ліпіди, г/л	Холестерин, мМ/л	α -ЛП, мМ/л	β -ЛП, од.
Група	(n)					
Донори (контроль)	20	X	5,75	5,20	1,30	45,0
		σ	1,23	0,97	0,31	10,1
		m	0,27	0,22	0,07	2,3
		Cv	0,214	0,188	0,241	0,225
Уролітіаз асептичний	30	X	6,40	4,64	1,36	40,4
		σ	1,26	1,08	0,38	10,0
		m	0,23	0,20	0,07	1,8
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	6,55	4,68	1,45	37,8
		σ	1,39	0,75	0,28	8,4
		m	0,31	0,17	0,06	1,9*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	7,73	4,83	1,54	41,8
		σ	1,53	0,60	0,37	7,90
		m	0,48*	0,19	0,12	2,5
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	6,93	4,64	1,45	36,7
		σ	1,68	0,71	0,33	6,2
		m	0,53*	0,22	0,10	2,0*

З позицій факторів ризику ІХС та ГХ такий стан ліпідного спектру плазми оцінюється як безумовно сприятливий. Проте глибший аналіз свідчить, що мінімальний коефіцієнт атерогенності асоціюється із песимальною нозологічною ситуацією і навпаки – максимальна його величина має місце у хворих в фазі ремісії. Аналогічна, але протилежна залежність виявлена між коефіцієнтом атерогенності і індексом адаптації Поповича ($r=0,877$), про що детально викладено в нашій монографії [205]. Інтерпретація цього, на перший погляд, суперечливого факту, який різко дисонує із положенням про схильність ліквідаторів до атеросклерозу та ІХС [580], стає цілком логічною з позицій зумовленості рівня холестерину α -ліпопротеїдів естрогено-тестостероновим балансом організму. Поряд із хрестоматійним положенням про вищий рівень ХС ЛП ВЩ у жінок порівняно із мужчинами вважаємо доречним згадати роботу Титова В.Н. и др. [527]. Авторами показано, що вживання жінками синтетичних естрогенів з метою контрацепції спричиняє на тлі стабільного рівня загального холестерину підвищення його вмісту в складі ЛП ВЩ, а отже, зниження коефіцієнта атерогенності. Акцентується увага на тому, що у мужчин гіперальфаліпопротеїдемія, як правило, поєднується із підвищенням

рівня загального холестерину, натомість одночасне підвищення α -ЛПП і пре- β -ЛПП та зниження β -ЛПП свідчить про їх детермінованість естрогенами. Оскільки для нашого контингенту характерне саме таке поєднання відхилень в ліпідному спектрі, ми можемо з високою долею ймовірності говорити про зсув андрогенно-естрогенного балансу в бік естрогенізації організму ліквідаторів. Позаяк екскреція метаболітів андрогенів не знижена, а проявляє тенденцію до підвищення, слід допустити існування гіперпродукції естрогенів. За даними Бажан К.В.[46], підвищення у ліквідаторів коефіцієнта естрадіол/тестостерон досягається зниженням рівня в сироватці тестостерону в поєднанні із стабільним чи підвищеним рівнем естрадіолу. Забігаючи наперед, зазначимо, що одним із механізмів поєднання пригнічення Т-ланки із активацією В-ланки імунітету, виявленого у наших ліквідаторів, може бути вплив гіперпродукції естрогенів, як це показано Боголюбовым В.М. и др. [73] у жінок із ановуляторними менструальними циклами. Знаменно, що відновлення фізіологічних відносин в системі гіпоталамус-гіпофіз-яйники шляхом трансцеребрального впливу ЕП УВЧ супроводжувалося сприятливими змінами імунодисфункції.

Порівняльний аналіз стану ліпопероксидації (табл. 7.10) показує, що ліквідатори із асептичним уролітіазом характеризуються тенденцією до зниження (86% СН) вмісту в плазмі первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів) за цілком нормального вмісту - вторинних (малонового диальдегіду). Це асоціюється із підвищеною на 42% активністю каталази плазми і тенденцією до підвищення активності супероксиддисмутази (СОД) мембран еритроцитів. Поява латентного КПН супроводжується суттєвим зниженням концентрації обох продуктів ліпопероксидації (до 81% і 82% відповідно) в поєднанні із зниженням до верхньої межі норми активності антиоксидантних ферментів. Аналогічний стан зберігається в активній фазі КПН, при цьому активність каталази ще дещо знижується (до 97% СН), а вміст МДА - підвищується (до 90% СН). Фаза ремісії характеризується активністю обох антиоксидантних ензимів на рівні СН в поєднанні із мінімальним рівнем продуктів ліпопероксидації (80% і 77% СН).

Стосовно антиоксидантних ферментів наші дані узгоджуються з результатами Бажан К.В. [46], яка теж констатувала підвищення активності СОД в різних групах ліквідаторів на 61-25%, а каталазного індексу – на 35-14%. Разом з тим, стосовно продуктів ліпопероксидації автором виявлено, на відміну від нас, перевищення норми: ДК - на 24-50%; МДА - на 63-110%.

Позаяк Бажан К.В. пояснює активацію процесів ліпопероксидації тривалою гіперкортизолемією, ніяких суперечностей між нашими даними ми не вбачаємо, адже в наших спостереженнях мав місце відчутний гіпокортицизм. Нагадаємо, що саме в такому напрямку – від гіперфункції до гіпофункції стресреалізуючих систем іде еволюція ендокринного статусу ліквідаторів [55-60,362].

Таблиця 7.10

Порівняльна характеристика показників ліпопероксидації у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			СОД,	Каталаза,	МДА,	ДК,
Група	(n)		од/мл	нМ/мл-г	нМ/мл	Е ²³² /мл
Донори (контроль)	20	X	62.0	125	77.5	1.90
		σ	17.7	57	26.3	0.53
		m	3.9	13	5.9	0.12
		Cv	0.286	0.458	0.339	0.280
Уролітіаз асептичний	30	X	69.3	177	75.3	1.63
		σ	19.3	79	23.2	0.54
		m	3.5	14*	4.2	0.10
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	65.6	131	63.7	1.54
		σ	21.8	60	14.1	0.34
		m	4.9	13	3.1*	0.08*
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	62.8	125	59.9	1.53
		σ	16.0	45	28.2	0.41
		m	5.0	14	8.9	0.13*
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	65.3	121	69.6	1.52
		σ	18.2	48	30.6	0.34
		m	5.7	15	9.7	0.11*

Стан вуглеводного обміну оцінено за оральним глюкозотолерантним тестом (ОГТТ). Як впливає із результатів, наведених в табл. 7.11, ліквідатори в цілому характеризуються зниженим базальним рівнем глікемії (розрахований I_D складає 0,78-0,89), близьким до норми підйомом її в ранній постпрандіальний період (I_D 0,96-1,03) та значно повнішою реституцією гіперглікемії – в пізній постпрандіальний період (I_D 0,74-0,83). Іншими словами, для обстеженого контингенту характерні глікемічні криві, принципово подібні до таких у школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів [612]. Це узгоджується із констатованими у ліквідаторів зниженими рівнями контрінсулярних (вони ж – ерготропні) факторів, маркерами яких виступають Т₃ плазми і екскреція 17-ОКС.

За аналогією із школярами, цілком ймовірним видається факт зниження у ліквідаторів симпатотонуса і посилення тонуса вагуса, тобто ослаблення регуляторних впливів симпато-адреналової і посилення - ваго-

інсулярної системи, які теж відносяться до адаптивних. На користь цього припущення свідчать дані інших авторів [46,262] про базальну гіперінсулінемію чи тенденцію до неї серед різних груп ліквідаторів.

В цілому індекс ОГТТ (обчислений як середнє геометричне трьох відносних параметрів) відображує зміщення балансу нейро-ендокринних глюкозотропних факторів в бік гіпоглікемії, максимально виражене у хворих в активній фазі, мінімально – в латентній.

Таблиця 7.11

Порівняльна характеристика показників орального глюкозотолерантного тесту у різних груп ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Параметр			Базальна,	Ч/з 1,5 год		Ч/з 2,5 год	
Група	(n)		мМ/л	мМ/л	Реакція, %	мМ/л	Реакція, %
Донори (контроль)	20	X	4,44	6,13	138	5,15	116
		σ	0,72	0,84	16	1,14	24
		m	0,16	0,19	3,6	0,25	5,3
		Cv	0,162	0,137	0,116	0,221	0,205
Уролітіаз асептичний	30	X	3,54	5,97	168	4,31	121
		σ	0,25	0,73	20	0,87	26
		m	0,05*	0,15	4,2*	0,19*	5,6
Калькульозний пієлонефрит латентний	20	X	3,97	6,34	164	4,17	107
		σ	1,05	1,11	21	1,09	15
		m	0,29	0,32	6,0*	0,31*	4,1
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	10	X	3,59	5,73	163	4,19	120
		σ	0,39	0,63	18	0,99	31
		m	0,13*	0,21	6,0*	0,33*	10
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	10	X	3,45	6,15	179	3,80	110
		σ	0,39	0,75	15	0,76	18
		m	0,13*	0,25	5,0*	0,15*	6,0

Отже, нами констатована наявність більш-менш чітких розбіжностей між параметрами білковоазотистого, 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 кілінгу ($r=-0,84$) та бактерицидності ($r=-0,83$) нейтрофілів, а також між активністю амілази плазми і абсолютним вмістом в крові моноцитів ($r=0,72$). Заслуговує на увагу ще зв'язок між рівнем МДА та індексом кілінгу ($r=0,69$). 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 β -ліпопротеїдам ($r=0,69$), але не α -ліпопротеїдам ($r=-0,23$).

Розвиток на тлі асептичного уролітіазу латентного пієлонефриту 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 ($r=0,77$); 0-лімфоцитів ($r=-0,82$); IgG ($r=0,82$); IgA ($r=-0,83$); і IgM ($r=-0,80$). Активність амілази сечі дуже сильно пов'язана із активністю компонента плазми ($r=-0,99$); мікробним числом мікрофагів ($r=-0,97$); РБТЛ ($r=0,98$) та абсолютним вмістом нейтрофілів ($r=0,95$). Заслуговує 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 та концентрації в ній сечовини - 14. Величина першого параметра в найбільшій мірі прямо визначає відносний вміст в крові $CD8^+$ -лімфоцитів (на 99%), абсолютний вміст Т-популяції (на 95%), моноцитів (на 93%), макрофагоцитарну ємність крові (на 94%), активність компонента (на 74%), рівень IgG (на 58%) та інверсно - абсолютний вміст В-лімфоцитів (на 98%) та IgA і IgM (на 56% і 58%). Сечова концентрація сечовини найтісніше інверсно корелює із абсолютним вмістом $CD8^+$ -лімфоцитів ($r=-0,94$), Т-лімфоцитів ($r=-0,88$), лейкоцитів ($r=-0,91$), БЦЗН ($r=-0,80$), активністю компонента ($r=-0,76$).

Суттєвим чинником імунодисфункції виступають $\alpha 1$ -глобуліни, абсолютний вміст яких сильно зв'язаний із 6 параметрами, зокрема активністю лізоциму ($r=0,83$), фагоцитарною активністю ($r=0,76$) і мікробною ємністю нейтрофілів ($r=0,74$), абсолютним вмістом Еа-РУЛ ($r=0,86$).

Рання гіперглікемія в ОГТТ, як маркер активності ерготропних систем, теж зв'язана із 6 параметрами: інверсно з активністю мікрофагів ($r=-0,75$), прямо - із РБТЛ ($r=0,82$), рівнем теофілінрезистентних Т-лімфоцитів, як відносним ($r=0,82$), так і, особливо, абсолютним ($r=0,91$) та Т-популяції ($r=0,70$ і $0,82$ відповідно).

Із 5 параметрами зв'язана сечова концентрація уратів: зокрема відносним вмістом теофілінчутливих Т-лімфоцитів ($r=0,98$), В-лімфоцитів ($r=-0,98$), макрофагоцитарною ємністю ($r=0,90$).

На 4 параметри суттєво впливає рівень загального білірубіну, передовсім на відносний лімфоцитоз ($r=-0,89$), нейтрофіліоз ($r=0,82$) та мікрофагоцитарну ємність ($r=0,75$). Така ж кількість імунотропних зв'язків виявлена для С-реактивного протеїну, всі - стосовно фагоцитарної ланки ($r=0,70-0,73$).

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 (табл. 7.12), 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.

Таблиця 7.12

Міжсистемні взаємозв'язки між параметрами метаболізму та фагоцитарної ланки імунітету у ліквідаторів в різних фазах патологічного процесу

Параметр (n=720)	Частість lrl, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	81,3 ±1,5	15,8 ±1,4	2,5 ±0,6	0,4 ±0,2	0,112
Калькульозний пієлонефрит латентний	69,3 ±1,7	23,9 ±1,6	6,0 ±0,9	0,8 ±0,3	0,206
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	58,7 ±1,8	25,3 ±1,6	12,5 ±1,2	3,5 ±0,7	0,310
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	52,9 ±1,9	27,1 ±1,7	13,9 ±1,3	6,1 ±0,9	0,367

Описана послідовність змін КС має місце і у метаболічно-Т-,В-клітинних кореляціях (табл.7.13). 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.

Звертає на себе увагу близькість кратності (1,77-1,85) приросту коефіцієнтів спряження в міру обтяження патологічного процесу до числа Фібоначчі (1,615) - "золотої пропорції", що свідчить про природний патогенетичний характер виявлених взаємозв'язків.

Таблиця 7.13

Міжсистемні взаємозв'язки між параметрами метаболізму та Т- і В-ланок імунітету у ліквідаторів в різних фазах патологічного процесу

Параметр (n=900)	Частість lrl, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	82,9 ±1,3	14,9 ±1,2	2,1 ±0,5	0,1 ±0,1	0,099
Калькульозний пієлонефрит латентний	68,7 ±1,5	26,3 ±1,5	3,5 ±0,6	1,5 ±0,4	0,183
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	47,7 ±1,7	25,9 ±1,5	19,3 ±1,3	7,1 ±0,9	0,429
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	58,1 ±1,6	21,8 ±1,4	13,9 ±1,2	6,2 ±0,8	0,324

Додаткову інформацію в цьому руслі дає аналіз скорельованості в різних фазах патологічного процесу параметрів метаболізму з найлабільнішими параметрами імунітету (табл.7.14). За однаково мінімальних величин середніх коефіцієнтів детермінації в асептичній фазі найвідчутніше реагують на розвиток фази латентного запалення популяція CD3 -лімфоцитів, що проявляється у 2,8-разовому посиленні зв'язків її вмісту із метаболічними параметрами. Трохи слабше реагує субпопуляція "активних" Т-лімфоцитів (в 2,2 р) та функціональна активність Т-популяції (за тестом РБТЛ на ФГА) - в 1,8 р. Натомість кисеньнезалежні і кисеньнезалежні механізми бактерицидності зовсім не реагують, якщо судити за зміною їх скорельованості з метаболізмом. Маніфестація запального процесу асоціюється лише із незначним дальшим посиленням скорельованості метаболітів з переліченими параметрами Т-ланки, натомість має місце відчутна реакція параметрів фагоцитарної ланки. Стихання запалення супроводжується ще сильнішою підлеглістю

метаболічним впливам вмісту CD3⁺-лімфоцитів (в більшій мірі) і активності лізоциму (в меншій мірі), відсутністю динаміки в цьому руслі РБТЛ, послабленням метаболічної детермінації вмісту Еа-РУЛ (в меншій мірі) та індексу бактерицидності нейтрофілів (в більшій мірі).

Таблиця 7.14

Скорельованість з параметрами метаболізму найлабільніших параметрів імунітету у ліквідаторів в різних фазах патологічного процесу

Параметр (n=45)		Лізоцим	Індекс бактерицидності	Еа-РУЛ	РБТЛ на ФГА	CD3 ⁺ -лімфоцити
Група						
Уролітіаз асептичний	r ²	0,065	0,082	0,049	0,071	0,029
	μ	0,015	0,019	0,007	0,012	0,005
Калькульозний пієлонефрит латентний	r ²	0,067	0,081	0,109	0,127	0,081
	μ	0,014	0,017	0,021	0,026	0,017
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	r ²	0,223	0,111	0,104	0,140	0,235
	μ	0,034	0,020	0,019	0,023	0,033
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	r ²	0,118	0,145	0,122	0,146	0,132
	μ	0,024	0,024	0,028	0,026	0,026

Окрема увага була приділена нами аналізу фазової динаміки взаємозв'язків між 4 параметрами ліпопероксидації та 15 найінформативнішими параметрами імунітету. Підтверджено (табл.7.15) виявлену раніше закономірність - посилення спряження в міру розвитку процесу за фазами: асептичний уролітіаз - латентне запалення - активне запалення - ремісія.

Таблиця 7.15

Взаємозв'язки між параметрами ліпопероксидації та відносними імунітету у ліквідаторів в різних фазах патологічного процесу

Параметр (n=60)	Частість ІІІ, %				
Група	<0.3	0.3-0.5	0.5-0.7	>0.7	КС
Уролітіаз асептичний	78,3 ±5,4	16,7 ±4,8	5,0 ±2,8	0	0,217
Калькульозний пієлонефрит латентний	53,3 ±6,5	35,0 ±6,2	6,7 ±3,2	5,0 ±2,8	0,467
Калькульозний пієлонефрит, фаза ремісії	36,7 ±6,3	28,3 ±5,8	25,0 ±5,6	10,0 ±3,9	0,633
Калькульозний пієлонефрит, активна фаза	51,7 ±6,5	20,0 ±5,2	18,3 ±5,0	10,0 ±3,9	0,483

При цьому констатовано, що за відсутності запального процесу цілком відсутні сильні зв'язки і мають місце лише 3 значні зв'язки: між активністю каталази і комплемента (r=0,61), між концентрацією МДА і індексами кілліну (r=0,69) та бактерицидності (r=0,64). За умов латентного запалення два останні зв'язки сходять нанівець, перший - слабне і реверсується (r=-0,37), натомість заново формуються 3 сильні зв'язки між активністю СОД, з одного боку, та активністю фагоцитозу (r=-0,77), вмістом CD3⁺- та CD4⁺-лімфоцитів (r=0,83 і 0,77 відповідно). В фазі активного запалення виявлено вже 6 сильних зв'язків: СОД - із вмістом Еа-РУЛ (r=0,75) і РБТЛ (r=0,71); каталази - із вмістом CD4⁺-лімфоцитів (r=0,73) та РБТЛ (r=0,72); МДА - з активністю (r=0,72) та завершеністю (r=0,85) фагоцитозу. В фазі ремісії активність каталази корелює із вмістом CD4⁺-лімфоцитів (r=0,83) і активністю лізоциму (r=0,87); активність СОД - із вмістом Еа-РУЛ (r=0,74); вміст ДК - з вмістом CD3⁺- (r=-0,81) і CD8⁺-лімфоцитів (r=-0,73); МДА - з лізоцимом (r=-0,72).

Імунний статус, оцінений інтегральним індексом D₈, який включає 8 найлабільніших параметрів імунітету, прямо визначається вмістом в плазмі ДК на 94%, МДА - на 38%, що свідчить про значну роль в імунних процесах вільних форм кисню, маркерами генерації яких є рівень продуктів ліпопероксидації.

Суцільний кореляційний аналіз зв'язків між інтегральними індексами D стану окремих ланок імунітету, з одного боку, та індексами d відхилення від норми 39 параметрів метаболізму - з іншого, дав змогу виявити метаболічні фактори імунодисфункції. Ними констатовані (в порядку зниження): пізня глікемія в ОГТТ (рис. 7.7); вміст в плазмі дієнових кон'югатів (рис. 7.8); рівень С-реактивного протеїну (рис. 7.9); сіалових кислот (рис. 7.10); вміст холестерину в складі β-ліпопротеїдів (рис. 7.11); відносний вміст α-1-глобулінів (рис. 7.12); активність холінестерази плазми (рис. 7.13); рання глікемічна реакція в ОГТТ (рис. 7.14).

Рис.7.7. Залежність між індексом пізньої глікемічної реакції в глюкозотолерантному тесті та індексом D стану окремих ланок імунітету

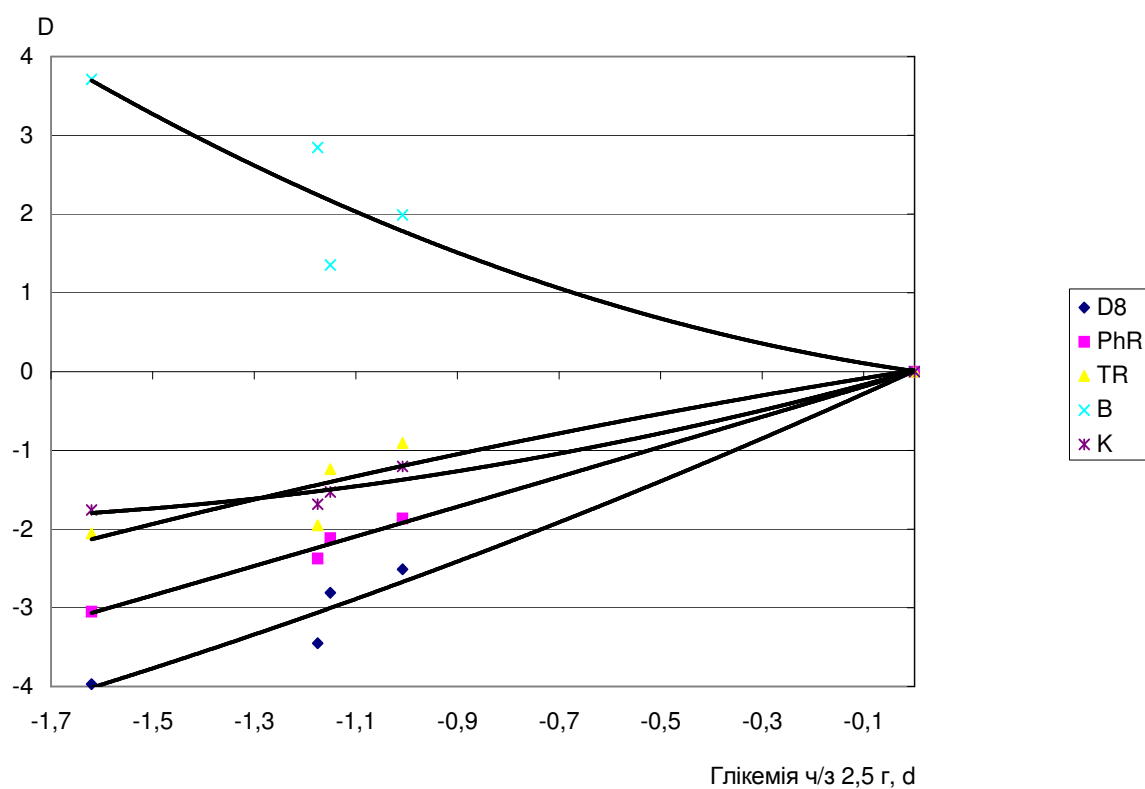


Рис. 7.8. Залежність між індексом вмісту в плазмі дієнових кон'югатів та індексом D стану окремих ланок імунітету

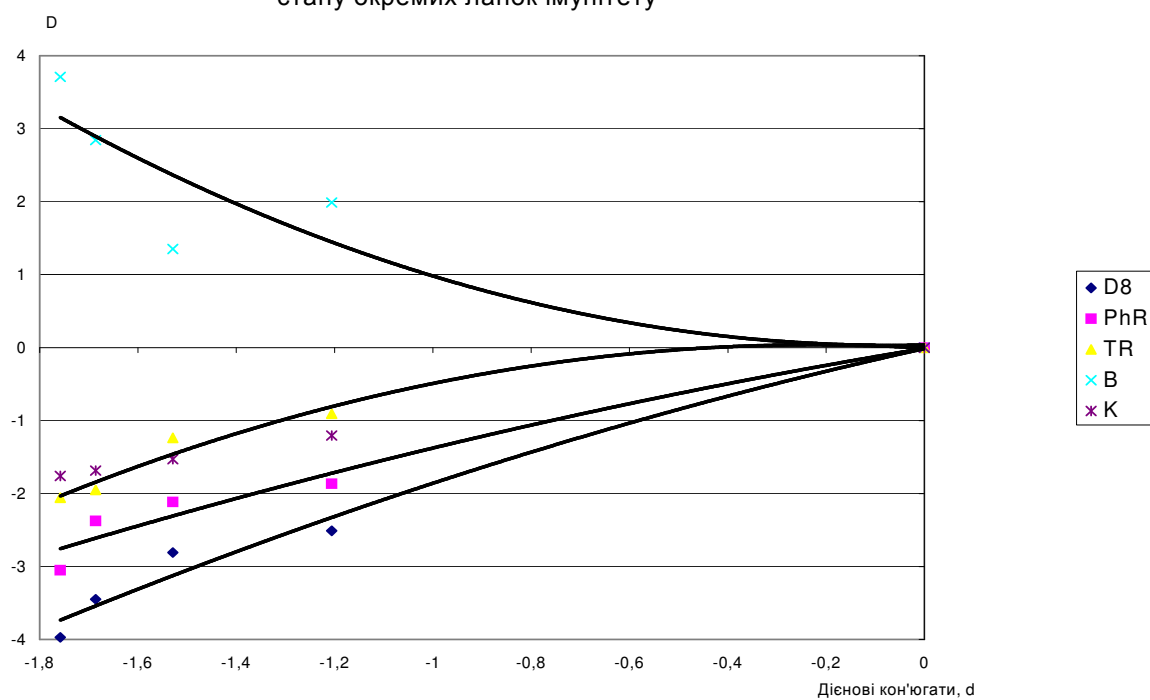


Рис. 7.9. Залежність між індексом С-реактивного протеїну плазми та індексом D стану окремих ланок імунітету

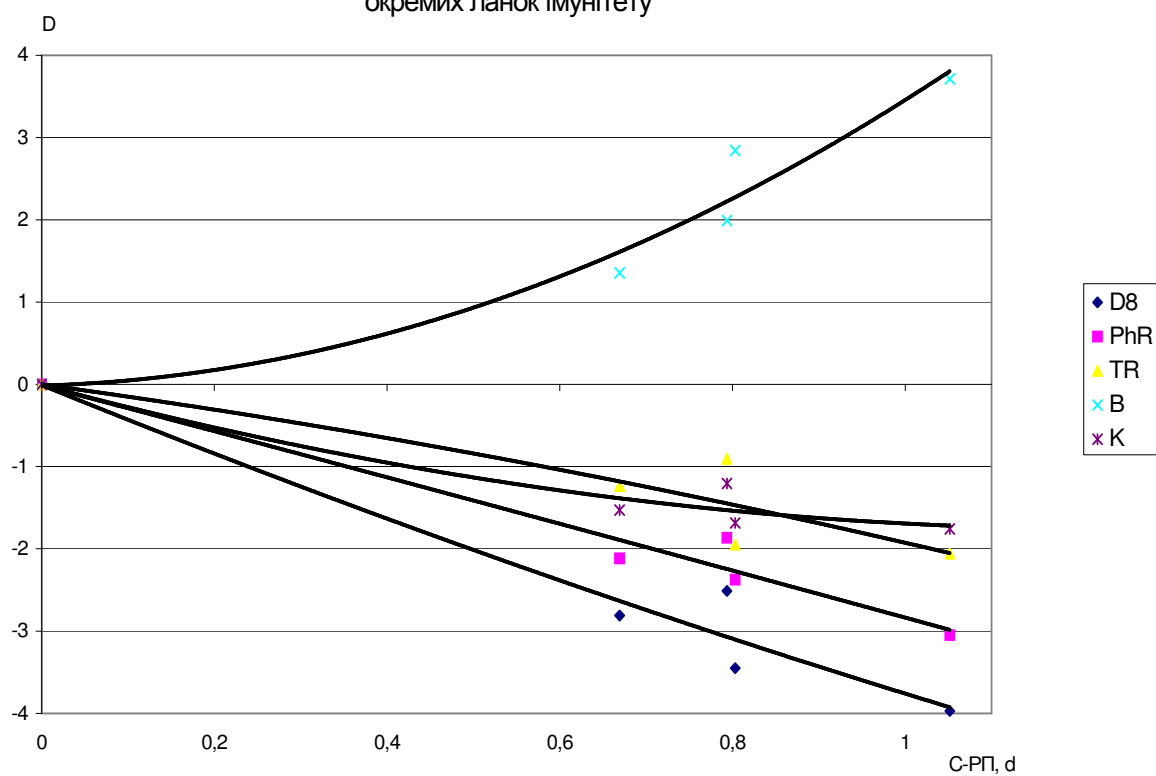


Рис. 7.10. Залежність між індексом вмісту в плазмі сіалових кислот та індексом D стану окремих ланок імунітету

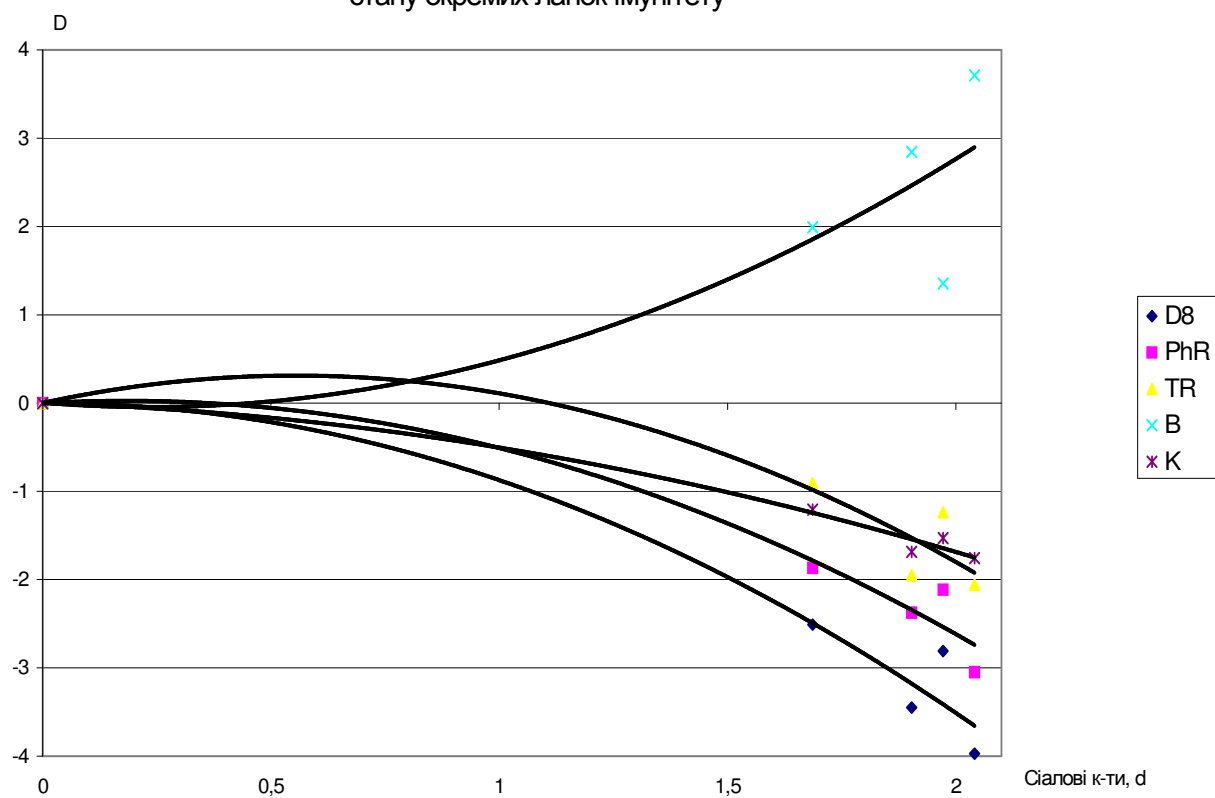


Рис. 7.11. Залежність між індексом вмісту холестерину в складі бета-ліпопротеїдів плазми та індексом D стану окремих ланок імунітету

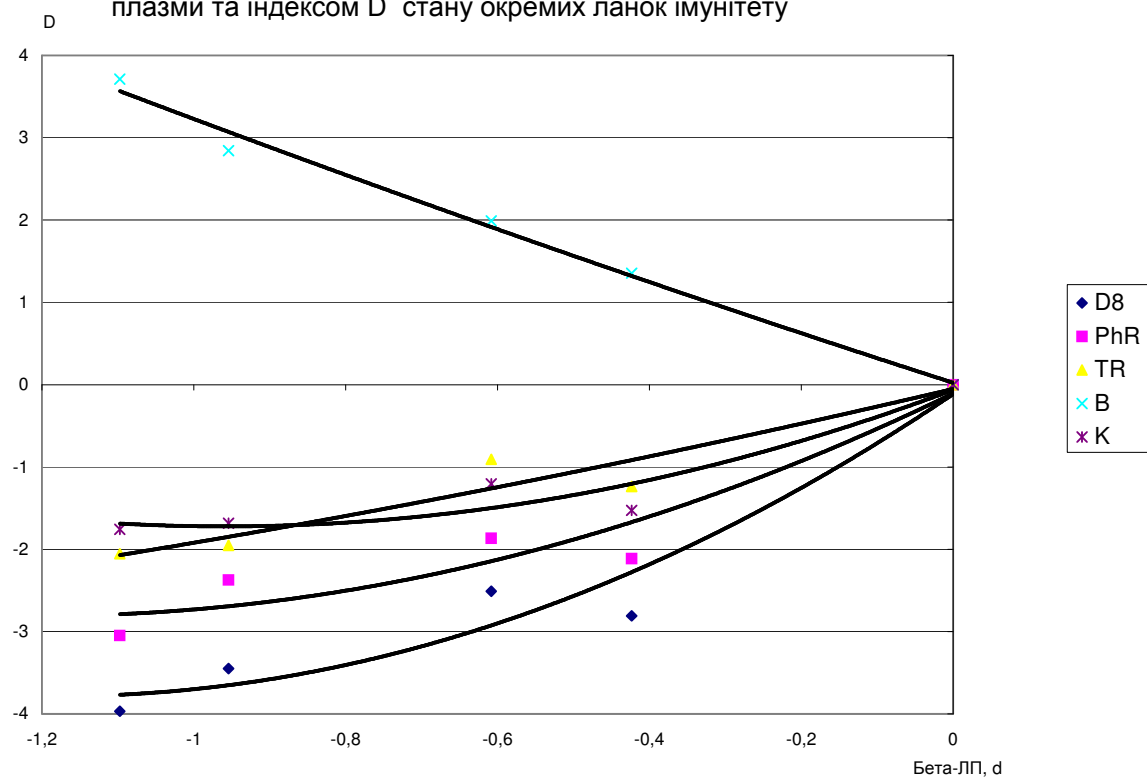


Рис. 7.12. Залежність між індексом відносного вмісту в плазмі альфа-1-глобулінів та індексом D стану окремих ланок імунітету

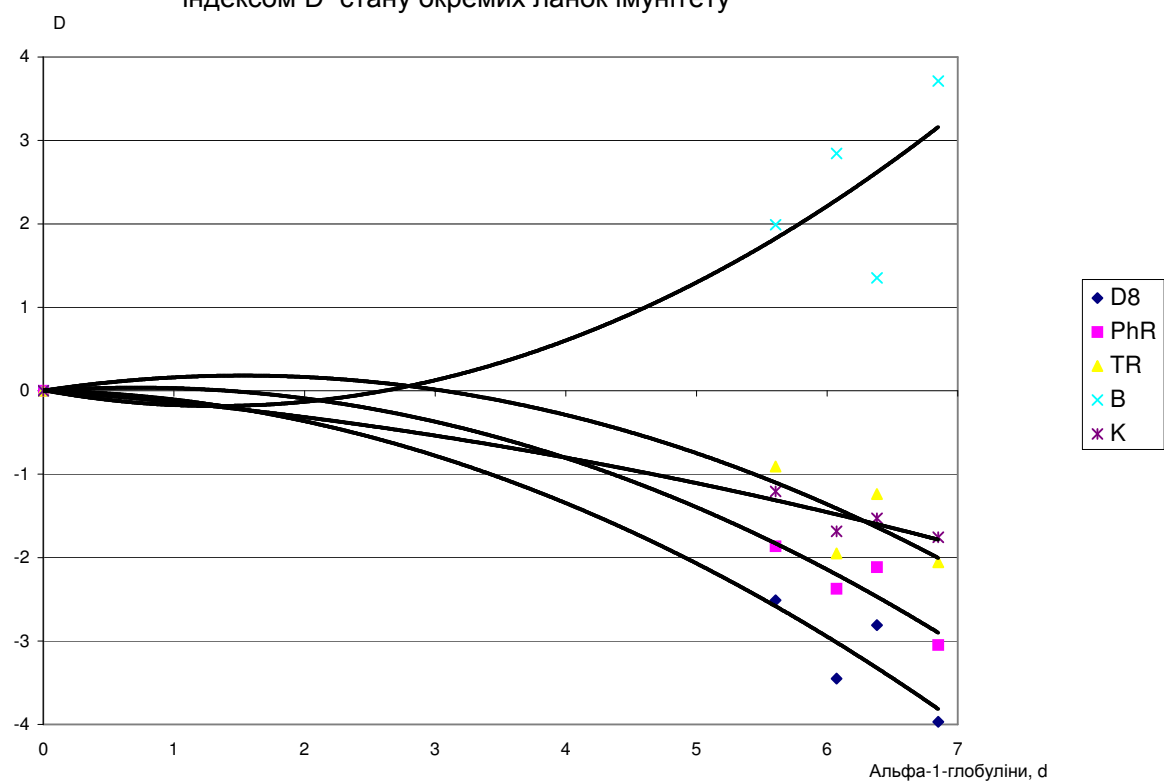


Рис. 7.13. Залежність між індексом активності холінестерази плазми та індексом D стану окремих ланок імунітету

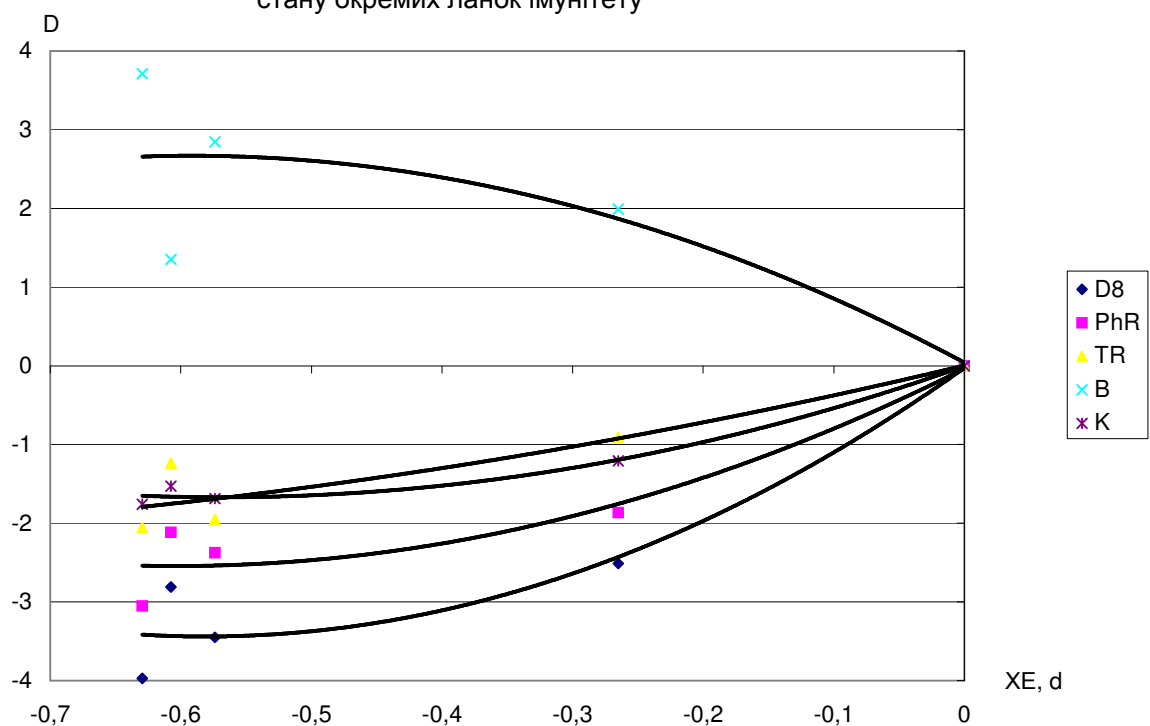
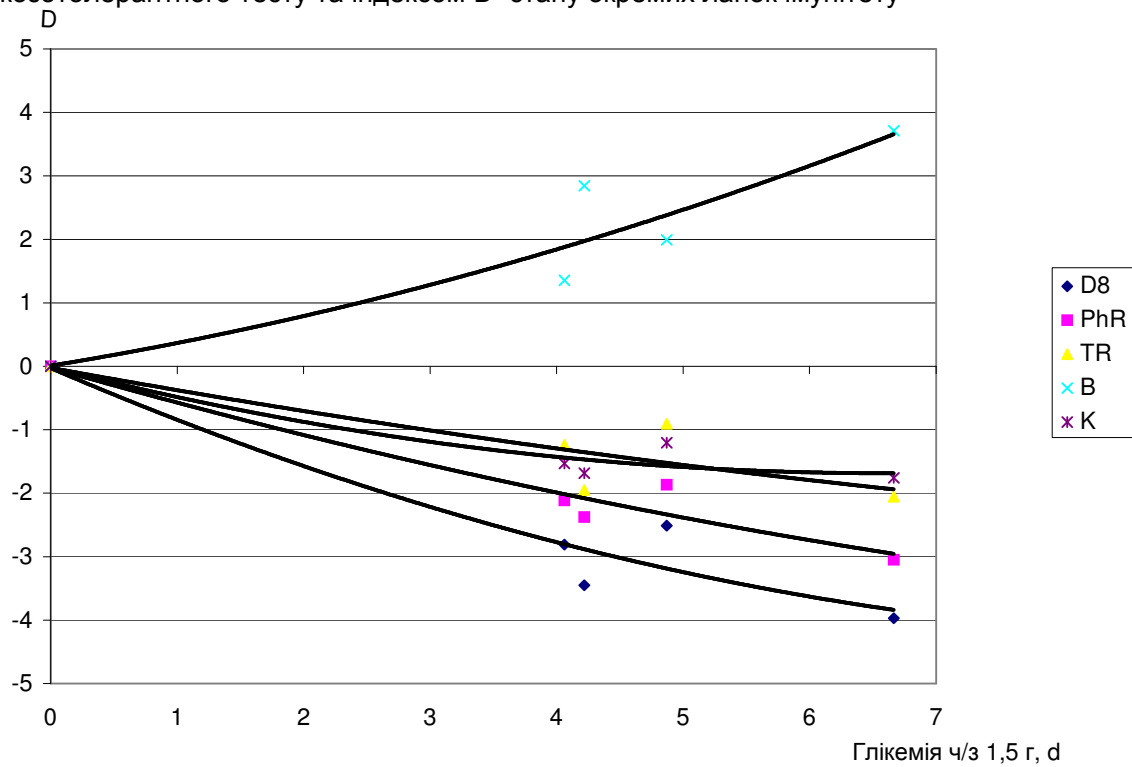
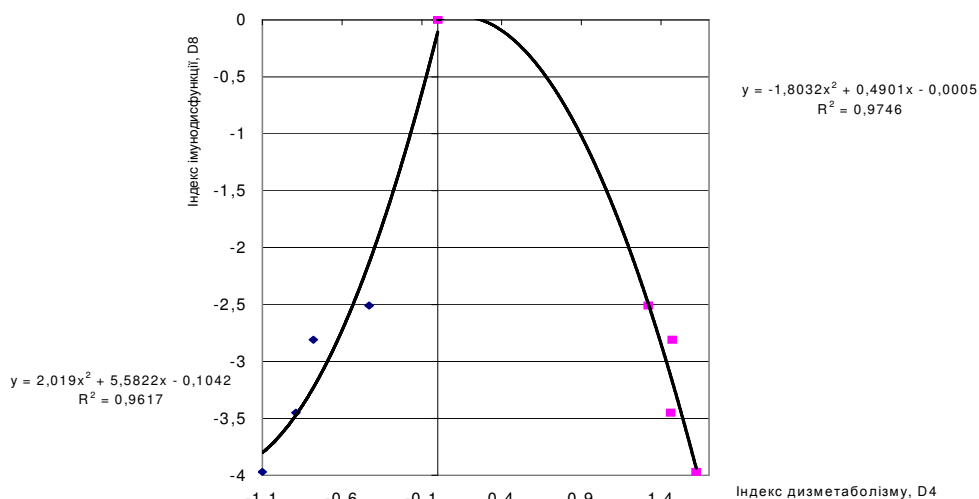


Рис. 7.14. Залежність між індексом ранньої гіперглікемічної реакції глюкозотолерантного тесту та індексом D стану окремих ланок імунітету



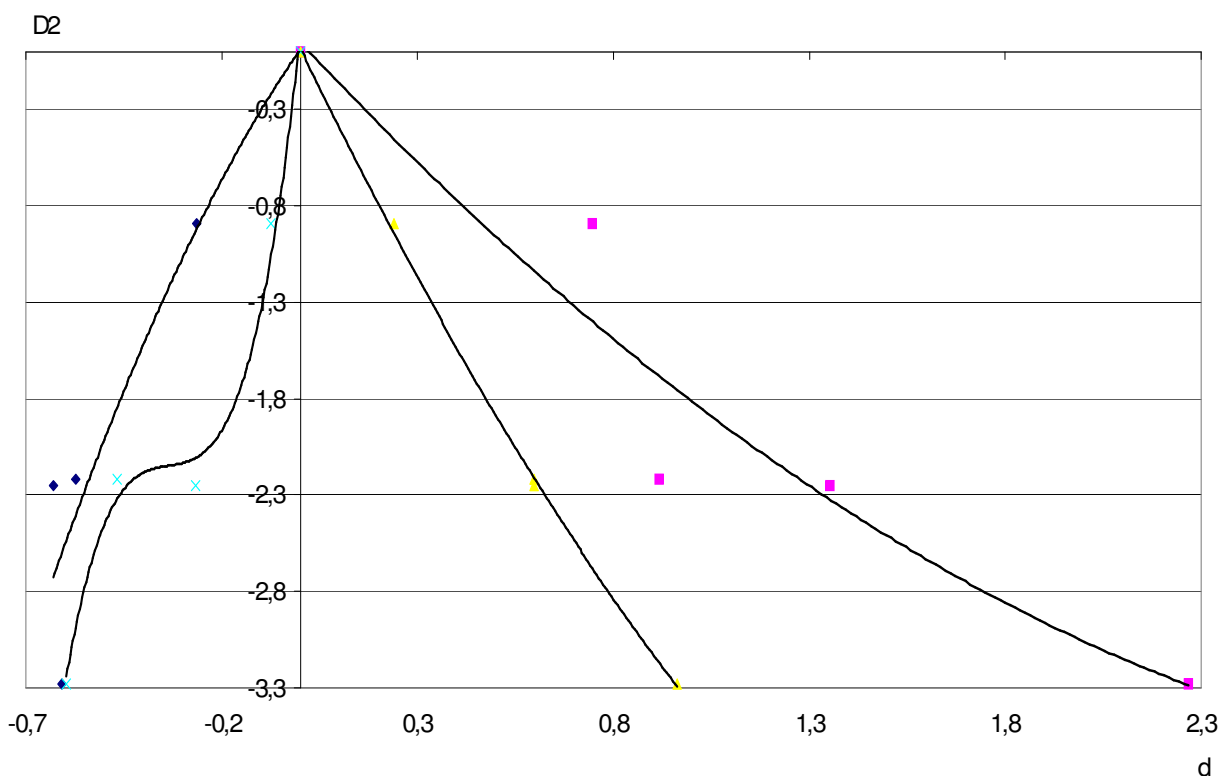
При цьому величина найінформативнішого індекса імунодисфункції D_8 прямо залежить від інтегрального метаболічного індекса D_4 , обчисленого як середньоквадратичне індексів d пізньої глікемії, β -ліпопротеїдемії, рівня дієнових кон'югатів плазми та активності холінестерази, з одного боку, та інверсно - від індекса D_4 , отриманого на основі величин d C-RP, сілових кислот, α -1-глобулінів та ранньої гіперглікемічної реакції (рис. 7.15).

Рис. 7.15. Два типи метаболічної детермінації імунодисфункції



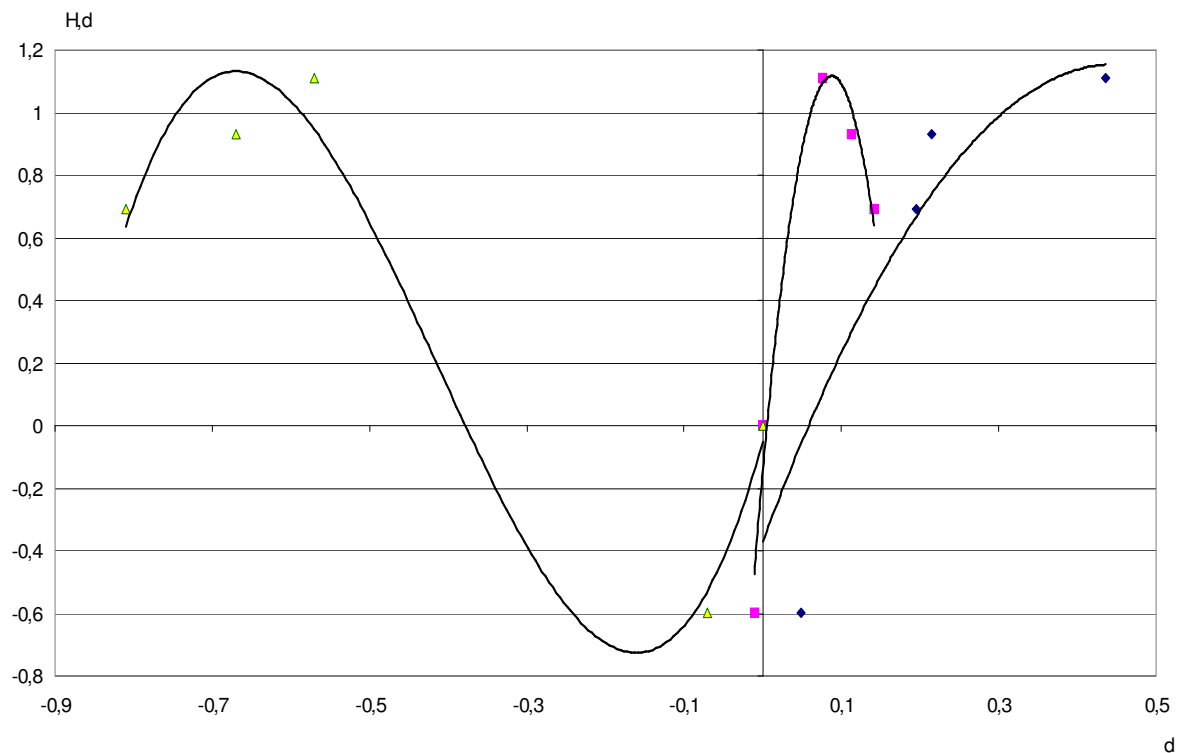
В руслі нашого підходу проаналізовано також зв'язки між метаболічними параметрами та інтегральними індексами антикоагуляції (D_2), прокоагуляції (D_9) і тромбофілії (H).

Рис. 7.16. Залежність індексу антикоагуляції від індексів вмісту в плазмі альфа-ліпопротеїдів (трикутники), ліпідів (квадрати), малонового діальдегіду (хрести) та активності холінестерази плазми (ромби)



Виявлено (рис. 7.16), що індекс антикоагуляції прямо пов'язаний із індексом вмісту в плазмі малонового диальдегіду ($r=0,95$) і активності холінестерази ($r=0,94$) та інверсно - із вмістом загальних ліпідів ($r=-0,94$) і α -ліпопротеїдів ($r=-0,99$). Індекс прокоагуляції найтісніше прямо корелює із індексом рівня сіалових кислот, α -1-глобулінів, молекул середньої маси та інверсно - із індексом дієнових кон'югатів. Стан тромбофілії, як результат взаємодії анти- і прокоагулянтних систем, прямо визначається індексом активності СОД ($r=0,84$) та інверсно - індексом урикемії ($r=-0,83$)(рис. 7.17).

Рис. 7.17. Залежність індексу тромбофілії Н від індексів активності СОД (ромби), лужної фосфатази (квадрати) та урикемії (трикутники)



Отже, як окремі параметри захисних систем, так і їх інтегральний стан закономірно пов'язані з певними параметрами метаболізму.

РОЗДІЛ 8

ДЕТЕРМІНАЦІЯ ІМУННИМ СТАТУСОМ ПАРАМЕТРІВ СЕЧОВОГО СИНДРОМУ ТА НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ

Як відзначають Неймарк А.И. и др. [373], пієлонефрит - це хвороба, в патогенезі якої відіграють роль як мікробний (кількісні і біологічні особливості), так і імунний фактори. Зазвичай розвиток пієлонефриту здійснюється за висхідним типом інфекції, а більшість інфекцій уринарного тракту викликають грамнегативні бактерії, котрі живуть в кишківнику. Інфекційний процес виникає не лише за наявності структурних чи функціональних дефектів уrogenітального тракту, а й за нормального його стану. Попри багатофакторний характер зумовленості розвитку інфекції, остання виникає в результаті впливу збудників на захисні сили макроорганізму. При зниженні резистентності організму бактерії колонізують сечовидільну систему і піднімаються по уринарному тракту в нирки, викликаючи запальний процес. Пієлонефрит, як і бактеріальні інфекції інших локалізацій, викликані умовно-патогенною (комменсальною, опортуністичною) мікрофлорою, схильний переходити у хронічну форму внаслідок її тривалого внутрішньофагоцитарного персистування. Персистенція залежить як від стану факторів бактеріцидності хазяїна, так і від факторів патогенності мікрофлори, скерованих на інактивацію перших (бактеріальних токсинів, адгезинів, низки ферментів, точніше антиферментів, передовсім проти лізоциму, гіалуронідази, стрептолізину тощо).

В світлі викладеного нами проаналізовано кореляційні зв'язки між параметрами окремих ланок імунітету, з одного боку, та параметрами сечового синдрому, який відображує стан запального процесу в нирках, - з другого боку. Позаяк головна небезпека хронічного пієлонефриту для організму полягає в пошкодженні життєво важливих ниркових функцій аж до розвитку ниркової недостатності, проаналізовано зв'язки між параметрами імунітету і функціонального стану нирок, а також між останніми і проявами сечового синдрому.

8.1. Імунний статус і сечовий синдром

При співставленні стану окремих параметрів імунітету (виражених індексом D) із логарифмом бактерійурії у ліквідаторів різних нозологічних груп та донорів виявилось (табл. 8.1), що в найбільшій мірі вираженість бактерійурії визначається абсолютними показниками фагоцитарної ланки (інверсно). Досить суттєво визначають бактерійурію також відносні показники Т- і фагоцитарної ланок, стан кіллерної ланки (інверсно) та стан В-ланки (прямо). Натомість абсолютні показники Т-ланки і, особливо, загальний вміст лімфоцитів практично не мають впливу на вираженість бактерійурії.

Таблиця 8.1

Матриця лінійних кореляційних зв'язків між параметрами сечового синдрому та параметрами (індексами D) окремих ланок імунітету

Параметри	I	Бактерійурія	Лейкоцитурія	Еритроцитурія	Протеїнурія
Phr	10	-0,952	-0,71	-0,896	-0,761
Pha	7	-0,982	-0,881	-0,93	-0,911
Tr	5	-0,961	-0,659	-0,878	-0,779
Ta	5	-0,707	-0,89	-0,831	-0,875
B	8	0,928	0,771	0,962	0,781
K	4	-0,936	-0,624	-0,871	-0,707
L	2	0,503	-0,007	0,291	0,143

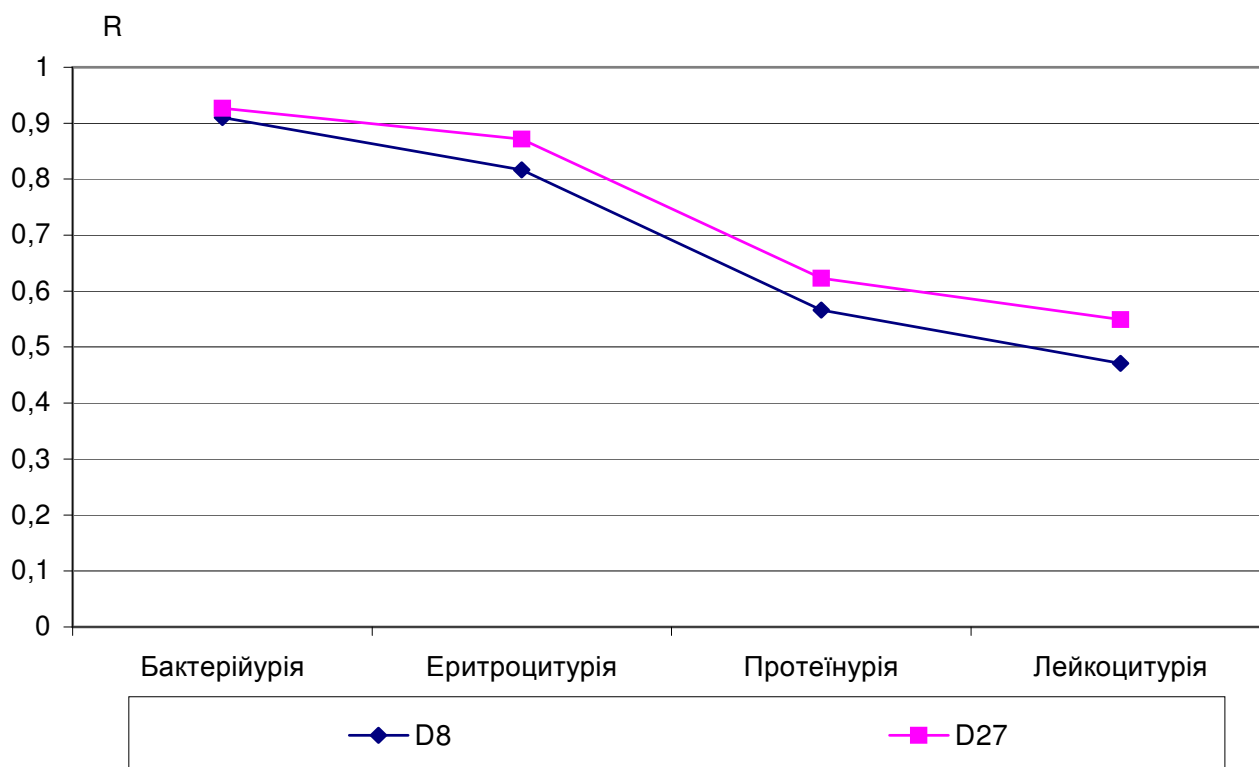
Проте саме абсолютним показникам Т-ланки, поряд із такими ж фагоцитарної, належать чільні ролі у детермінації лейкоцитурії, що цілком логічно з огляду на те, що кількість лейкоцитів, які переходять із захисною метою із крові в інтерстицій нирок, просвіт каналців та чашечко-мискову систему, залежить від їх абсолютного, а не відносного вмісту в крові.

Інформативність результатів аналізу зв'язків між імунними параметрами та вираженістю еритроцитурії і протеїнурії не слід переоцінювати з огляду на незначну власну інформативність останніх симптомів при хронічному пієлонефриті.

Імунний статус в цілому, оцінений інтегральним індексом D₂₇, визначає вираженість бактерійурії на 92,7%.

Скорочення кількості параметрів для оцінки імунного статусу до 8 найлабільніших суттєво не знижує міри детермінації (91,0%). Лейкоцитурія детермінується обидвома інтегральними індексами імунного статусу відповідно на 62,2% і 56,6% (рис. 8.1).

Рис. 8.1. Детермінація проявів сечового синдрому інтегральними імунними індексами D8 і D27



8.2. Імунний статус і ниркові функції

З-поміж парціальних функцій нирок (рис. 8.2) в найбільшій мірі зумовленим імунним статусом виявився водний діурез (D_w) - на 97,0% індексом D_8 і на 95,1% - індексом D_{27} . В такій же мірі (на 95,2% і 91,6%) визначається денна гломерулярна фільтрація (GF_D), в дещо меншій (на 67,9% і 66,3%) - гломерулярна фільтрація за умов водного навантаження (GF_w), натомість за умов спонтанного нічного діурезу (GF_N) детермінація з боку імунного статусу відсутня (9,9% і 10,8%). За майже рівних коефіцієнтів детермінації каналцевої реабсорбції води характер її за умов водного діурезу (CR_w) інверсний (59,0% і 59,3%), натомість за умов спонтанного діурезу - прямий, і складає від 57,8% до 64,8%, незалежно від періоду доби. Разом з тим, величина спонтанного діурезу, цілком незалежна від імунного статусу вдень (D_D) (на 5,6% і 6,7%), в нічний час (D_N) визначається нверсно на 60,1% і 53,9%. Цим підтверджується, що ніктурія, констатована у обстеженого контингенту, яка відображує ослаблення функціональної здатності нирок, опосередкована імунодисфункцією. Кліренс сечовини прямо визначається імунним статусом лише на 36,2% і 40,3% при оцінці останнього індексами D_8 і D_{27} відповідно.

Таблиця 8.2

Матриця лінійних кореляційних зв'язків між параметрами парціальних ниркових функцій та індексами D окремих ланок імунітету

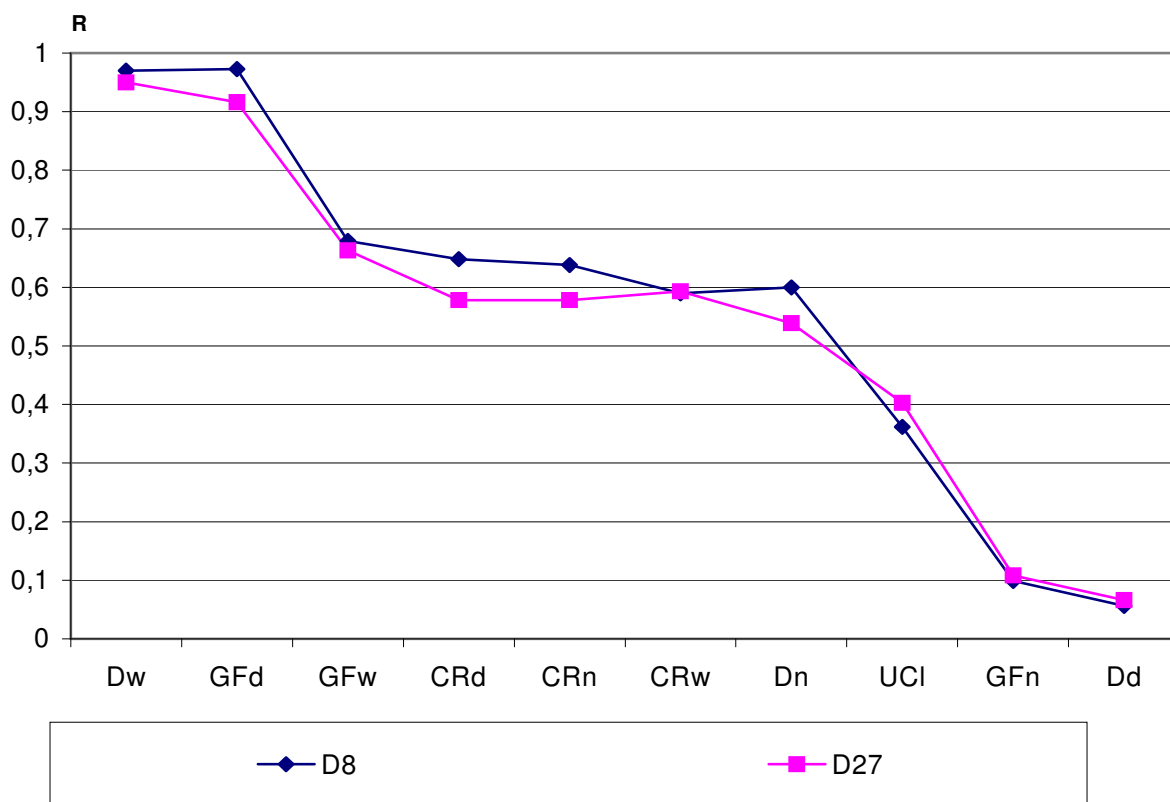
Параметри	I	GF_w	GF_D	GF_N	CR_w	CR_D	CR_N	D_w	D_D	D_N	Ucl
Phr	10	0,800	0,977	0,295	-0,811	0,760	0,746	0,987	0,321	-0,737	0,667
Pha	7	0,848	0,904	0,490	-0,722	0,683	0,660	0,948	0,362	-0,521	0,777
Tr	5	0,930	0,948	0,492	-0,594	0,921	0,912	0,965	0,053	-0,748	0,490
Ta	5	0,660	0,373	0,688	-0,120	0,359	0,409	0,481	-0,104	-0,103	0,403
B	8	-0,735	-0,891	-0,264	0,766	-0,653	-0,674	-0,917	-0,254	0,703	-0,622
K	4	0,823	0,985	0,293	-0,757	0,840	0,833	0,984	0,203	-0,814	0,555
L	2	-0,501	-0,786	0,037	0,608	-0,751	-0,692	-0,710	-0,186	0,775	-0,242

З-поміж окремих груп імунних параметрів (табл. 8.2) відносні показники фагоцитарної ланки в значній мірі детермінують D_w , GF_D , CR_w та GF_w , приблизно наполовину - CR_D , CR_N , D_N та кліренс сечовини (Ucl), майже не визначаючи решту параметрів парціальних функцій.

Визначальні зв'язки абсолютних показників фагоцитарної ланки в принципі аналогічні, проте в цілому слабші. При порівнянні впливу відносних і абсолютних показників Т-ланки звертає на себе увагу суттєво вища міра детермінації з боку перших більшості функціональних параметрів, за винятком GF_N та Ucl, при відсутності зв'язків в обидвох випадках із денним діурезом. В-ланка чинить на функціональні параметри визначальний вплив, приблизно рівносильний, але протилежний за характером до такого Т-ланки, що узгоджується із реципрокним відхиленням від норми даних ланок імунітету. Кіллерна ланка за своїми зв'язками більше

уподібнюються до фагоцитарної ланки, ніж до Т-клітинної. Нарешті, підтверджено мінімальну інформативність вмісту пан-лімфоцитів (L).

Рис. 8.2. Детермінація параметрів парціальних ниркових функцій інтегральними імунними індексами D8 і D27



Аналіз імунно-екскреторних кореляцій (табл. 8.3) засвідчує, натомість, найтісніші зв'язки з добовою екскрецією азотистих шлаків та маркерів ендогенної інтоксикації (MCM), саме пан-лімфоцитів. Складається враження, що депресія фагоцитарної, Т- і К-ланок, як і активація В-ланки, прямо визначаються уратами і MCM.

Таблиця 8.3.

Матриця лінійних кореляційних зв'язків між параметрами екскреторної функції нирок та індексами D окремих ланок імунітету

Параметри	I	Креатинін	Сечовина	Урати	MCM	Амілаза
Phr	10	0,662	0,743	-0,716	-0,850	0,979
Pha	7	0,515	0,725	-0,505	-0,660	0,970
Tr	5	0,809	0,746	-0,687	-0,825	0,872
Ta	5	0,047	0,116	-0,149	-0,102	0,558
B	8	-0,506	-0,554	0,727	0,773	-0,964
K	4	0,763	0,742	-0,777	-0,903	0,935
L	2	-0,898	-0,785	0,662	0,874	-0,538

Окремого розгляду потребують зв'язки з параметрами імунітету амілазуриї. Якщо прийняти, що остання, за аналогією із β_2 -мікроглобулінуриєю, зумовлена порушенням реабсорбції внаслідок дистрофії епітелію каналців, то слід було б очікувати інверсних зв'язків, з огляду на пряму зумовленість пошкодження каналців запальним процесом як наслідком імунодисфункції. Якщо ж стати на позицію, що в основі патогенезу уrolітіазу лежить зниження протеолітичної активності сечі внаслідок зменшення екскреції панкреатичних протеаз та урокінази, синтез і вивільнення яких ацинарними клітинами здійснюється паралельно із амілазою (і ліпазою), то амілазурию можна, до певної міри, розглядати в якості маркера протеолітичної активності сечі.

Констатована для контингенту в цілому гіпоамілазури визначає імунодисфункцію на 91,8% і 94,7% при застосуванні індексів D₈ і D₂₇ відповідно (рис.8.3).

Менш виражений, але інверсний вплив на імунодисфункцію чинить підвищена екскреція MCM (на 75,5% і 68,6%) та уратів (на 56,3% і 52,3%). Натомість половинна детермінація імунного статусу екскрецією сечовини і креатиніну пряма, що пов'язана із функціональним станом нирок, при цьому причиною виступає імунодисфункція.

Рис. 8.3. Детермінація параметрів екскреторної функції нирок інтегральними імунними індексами D8 і D27

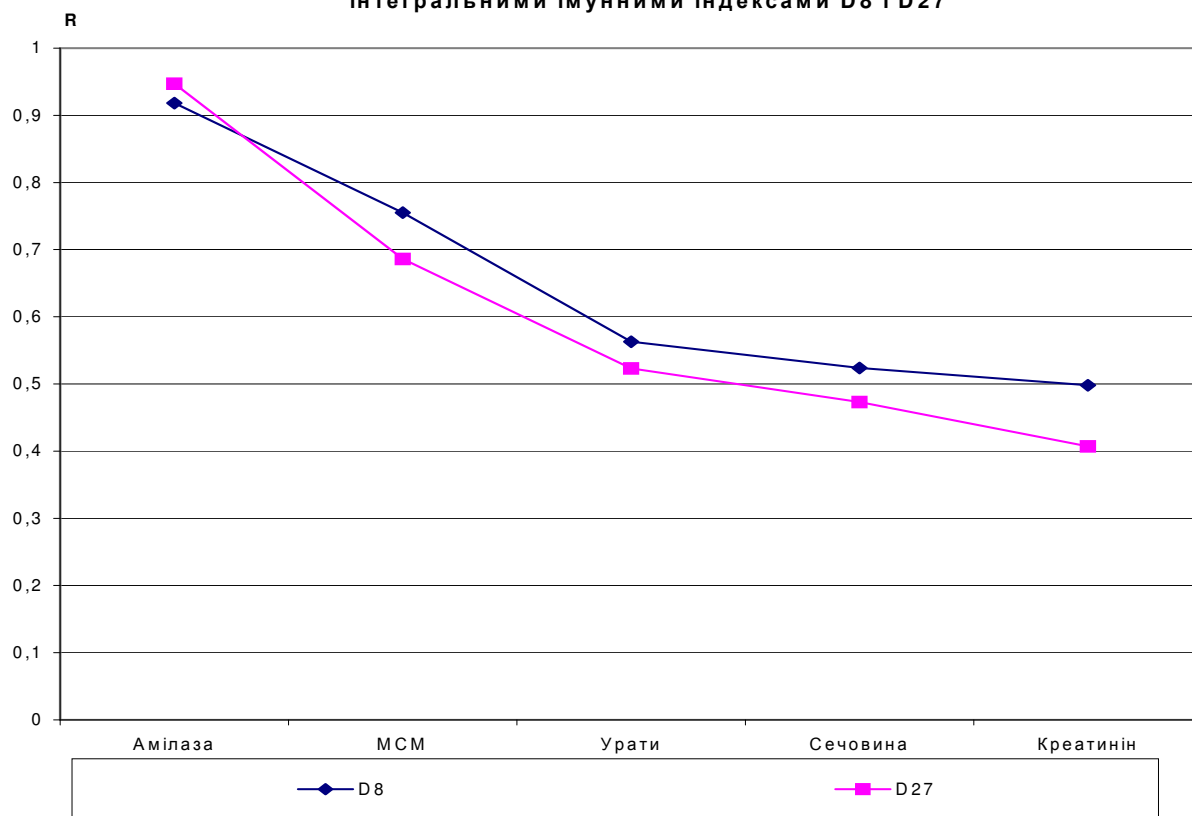
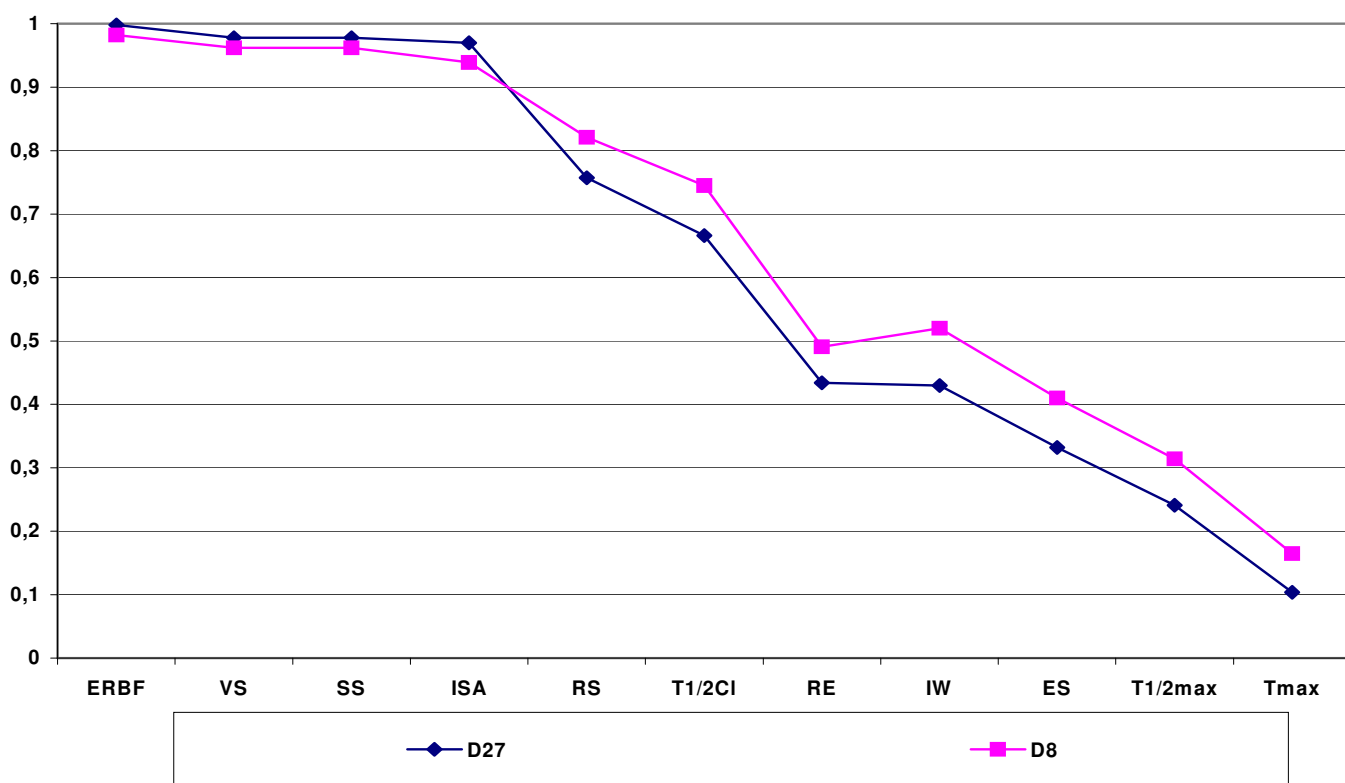


Рис. 8.4. Детермінація параметрів радіоізотопної ренографії інтегральними імунними індексами D8 і D27



Остання чинить визначальний вплив і на інші параметри екскреторної функції нирки, передовсім враженої (табл. 8.4, рис. 8.4). При цьому найтісніше детермінованим виявився ефективний нирковий кровоплин (ERBF), слід гадати, через седиментацію на судинному ендотелії дрібномолекулярних ЦІК. 3-поміж інтегральних параметрів РРГ тісніше пов'язаною із імунними параметрами виявилася швидкість секреції радіофармакону порівняно із швидкістю екскреції, що опосередковано, очевидно, дистрофією секреторного епітелію каналців.

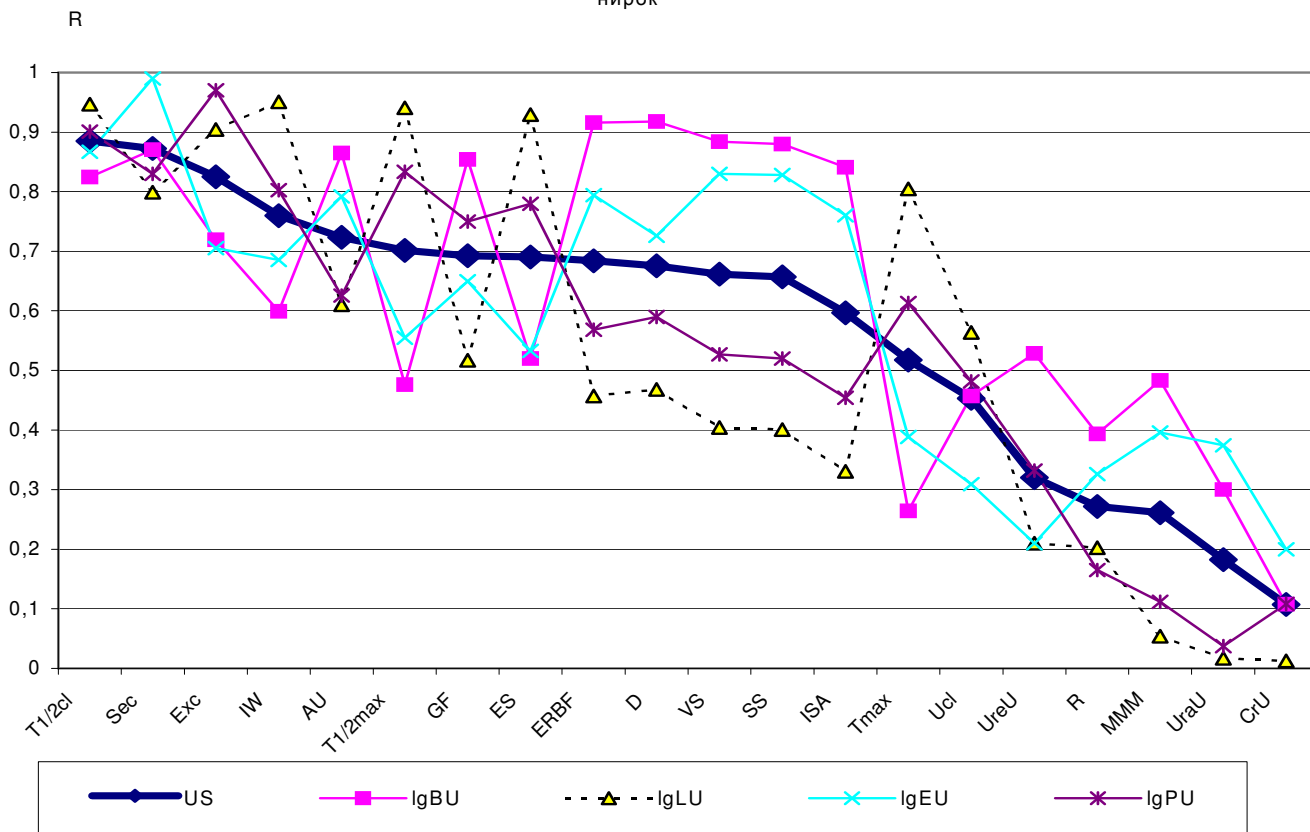
Таблиця 8.4

Матриця лінійних кореляційних зв'язків між параметрами радіоізотопної ренографії враженої нирки та індексами D окремих ланок імунітету

Параметри	I	VS	SS	ISA	ES	T_{max}	$T_{1/2max}$	RS	RE	$T_{1/2Cl}$	IW	ERBF
Phr	10	-0,972	0,972	0,967	-0,623	-0,358	-0,517	0,865	0,660	-0,837	-0,693	0,995
Pha	7	-0,905	0,903	0,878	-0,809	-0,591	-0,736	0,927	0,834	-0,949	-0,850	0,942
Tr	5	-0,977	0,975	0,973	-0,502	-0,269	-0,478	0,851	0,713	-0,763	-0,574	0,972
Ta	5	-0,550	0,546	0,476	-0,778	-0,864	-0,920	0,876	0,924	-0,846	-0,839	0,517
B	8	0,950	-0,951	-0,929	0,682	0,495	0,613	-0,937	-0,701	0,892	0,779	-0,950
K	4	-0,990	0,990	0,993	-0,505	-0,238	-0,419	0,830	0,611	-0,762	-0,586	0,997
L	2	0,655	-0,656	-0,715	-0,085	-0,441	-0,248	-0,219	-0,019	0,152	-0,059	-0,684

Нарешті, наприкінці проаналізуємо зв'язки між функціональними параметрами нирок та показниками сечового синдрому. Якщо усереднити коефіцієнти детермінації для бактерійурії, лейкоцитурії, еритроцитурії і протеїнурії, то можна бачити (рис. 8.5), що сечовий синдром в цілому (а отже і вираженість запального процесу в нирці) в найбільшій мірі визначає саме ключовий параметр видільної функції нирок - період напівочищення ($T_{1/2Cl}$), а також пов'язані з ним швидкості секреції і екскреції у враженій нирці. На 3/4 визначається сечовим синдромом кліренсний індекс Вінтера (IW), на 70% - період напіввиведення ($T_{1/2max}$), дещо в меншій мірі - інші параметри РРГ та проби Реберга-Тарєєва, натомість індекс секреторної активності (ISA) та час максимуму накопичення (T_{max}) у враженій нирці виявилися помірно детермінованими вираженістю в ній запального процесу. Аналогічна міра детермінації констатована для кліренсу сечовини. 3-поміж параметрів екскреції найбільш пов'язаною (інверсно) із сечовим синдромом виявилася амілазурія (AU), натомість екскреція азотистих шлаків і MSM визначається ним лише на 1/3 - 1/10.

Рис. 8.5. Коефіцієнти детермінації R показниками сечового синдрому функціональних параметрів нирок



При вивченні літератури нам пощастило натрапити лише на єдину роботу Арбулієва М.Г. і др. [33], в якій проведено співставлення показників імунітету, сечового синдрому і ниркових функцій у хворих на

калькульозний пієлонефрит. Автори відзначили кореляцію між ступенем активності гострого запального процесу в нирках і рівнем фагоцитозу, який суттєво пригнічувався. Низькі показники лізоцимної активності сироватки відзначалися лише при важкому запальному процесі, значно вираженій піурії і бактерійурії, тоді як пересічний рівень хворих поступався середній нормі лише на 6%. Найнижча функціональна активність Т-лімфоцитів спостерігалась у хворих із тривалим і важким клінічним перебігом захворювання. Із 14 хворих із низьким спонтанним розеткоутворенням у 11 відзначались явища ниркової недостатності. Виявлена також чітка кореляція між важким перебігом запального процесу і рівнем імуноглобулінів. На 20-25-й день післяопераційного періоду і антибактеріальної терапії істинна бактерійурія (не менше 10^5 КУО/мл) зберігалась у 70% хворих, тоді як додаткове застосування лазеротерапії знизило її частість до 30%. Велика кількість лейкоцитів в полі зору (п/з) виявлена у 80% хворих контрольної групи, у решти 20% - 7-8 в п/з, натомість в основній групі у 82,5% лейкоцитурія складала 8-9 в п/з. Протеїнурія в межах 0,33-0,6 г/л відзначена у 70%, слідова - у 27,5% хворих основної групи, тоді як у всіх хворих контрольної групи вона склала в цей період 0,6-0,8 г/л. Добова екскреція сечовини, креатиніну, а також електролітів в основній групі нормалізувалась, чого не спостеругалось в контрольній. Покращення на цей час фільтраційної функції нирки (за даними екскреторної урографії) констатовано у 35% хворих основної групи і лише у 12% - контрольної. В останньому випадку не відзначено суттєвих змін імунодисфункції, тоді як вираженіше поліпшення клінічного стану, редукція сечового синдрому і функціональних порушень клубочкового і секреторного апаратів нирки супроводжувалося підвищенням знижених показників Т- і В-лімфоцитів (абсолютного вмісту), концентрації IgM і IgA, зниженням підвищеного рівня IgG.

Певне зацікавлення в даному руслі викликають результати Неймарка А.И. и др. [374], згідно з якими у хворих на хронічний калькульозний і некалькульозний пієлонефрит перехід із фази активного запалення у фазу ремісії супроводжувався зниженням і нормалізацією вмісту в плазмі МСМ, в сечі - лейкоцитів і білка, в меншій мірі - мікробів, що асоціювалося із зменшенням відхилення від норми показників імунного статусу. Сприятливіша динаміка клініки, ендогенної інтоксикації, сечового синдрому (повне очищення сечі від мікробів у 57,1% проти 20%), досягнена в результаті додаткового застосування лазеротерапії, поєднувалася із повнішою редукцією імунодисфункції.

За даними Коваленка В.М. та ін. [502], у хворих на хронічний пієлонефрит у фазі загострення досягнення ремісії під впливом загальноприйнятої терапії супроводжувалося підвищенням частоти невисівання із сечі мікрофлори із 13,9% до 63,8%, що поєднувалося із підвищенням зниженого відносного вмісту Т-лімфоцитів на 4%, Т-супресорів - на 9%, зниженням підвищеного вмісту В-лімфоцитів на 5%, ЦІК - на 17% за відсутності змін Т-гелперів та РБТЛ. Повніше очищення сечі (із 16,6% до 83,3%), досягнене завдяки додатковій системній ензимотерапії, супроводжувалося повнішою (аж до повної) редукцією імунодисфункції: підвищенням Т-лімфоцитів на 18%, Т-супресорів - на 46%, Т-гелперів - на 9%, РБТЛ - на 9%, зниженням В-лімфоцитів на 27%, ЦІК - на 45,5%.

Із даних, представлених Боржієвським О.А.[75-77], впливає, що у хворих на уролітіаз з наявністю чи відсутністю вторинного пієлонефриту в результаті екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії із наступною бальнеореабілітацією на курортах Східниця чи Трускавець зниження частоти лейкоцитурії із 72,7% до 14,7%, мікрогематурії із 78,9% до 7,9%, макрогематурії із 23,5% до 2,1%, протеїнурії із 21,6% до 6,6% супроводжувалося збільшенням клубочкової фільтрації на 11-15% (із 91-92 мл/хв до 102-105 мл/хв), швидкості водного діурезу - на 5-27% (із 1,24-1,50 мл/хв до 1,57-1,64 мл/хв) за відсутності змін канальцевої реабсорбції води. За даними РРГ, висота судинного відрізка зростала на 15-43% (із 2,3-3,2 см до 3,3-3,8 см), відносна секреторна активність - на 17-32% (із 36-39% до 42-49%), час максимуму підйому скорочувався на 7,5-11,5% (із 4,0-4,5 хв до 3,7-4,0 хв), період напіввиведення - на 9-25% (із 9,7-11,1 хв до 8,8-8,3 хв) за відсутності суттєвих змін індекса Вінтера (49,4-51,1% до реабілітації і 48,7-49,9% - після). На жаль, автором кореляційний аналіз не проведений.

Отже, попри всю недовершеність статистичної обробки, із викладених результатів впливає положення про наявність закономірності взаємозв'язків між параметрами імунного статусу, сечового синдрому і ниркових функцій у звичайних хворих на калькульозний пієлонефрит. Наші дослідження надали завершене статистичне обґрунтування положенню про детермінованість функціонального стану нирок вираженістю запального процесу, який, в свою чергу, детермінується станом систем антибактеріального захисту.

РОЗДІЛ 9

ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН АДАПТАЦІЇ

Реабілітація (відновлення) в радіаційній медицині визначається як система міроприємств, скерованих на попередження розвитку патології у підлеглих опроміненню, ефективне оздоровлення і лікування потерпілих, збереження працездатності, відновлення її порушень, повернення хворих та інвалідів до праці, покращення показників якості життя [609].

В Україні сформована система реабілітаційних служб, що включає в себе три ланки: поліклінічну, представлену кабінетами фізіотерапії, психотерапії, лікувальної фізкультури тощо; стаціонарну у вигляді реабілітаційних відділень і спеціальних лікарень; санаторно-курортну, в котрій виділені окремі санаторії і організовані спеціалізовані відділення при санаторіях загальної сітки.

На даному етапі найбільш перспективним напрямком реабілітації вважається використання немедикаментозних засобів, котрі можна згрупувати в наступні види: кліматотерапія, лікувальна фізкультура, лікувальне харчування, водолікування, теплолікування, апаратна фізіотерапія, рефлексотерапія, фітотерапія, психотерапія. Як бачимо, всі без винятку види немедикаментозної терапії входять в комплекс лікувальних чинників кожного кліматичного і бальнеологічного курорту.

Аналіз публікацій у фахових журналах і збірниках свідчить про певну спеціалізацію окремих шкіл та груп, які займаються реабілітацією потерпілих в результаті аварії на ЧАЕС, а саме: Одеська школа (К.Д. Бабов, А.Г. Литвиненко, Л.О. Серебрін, Т.А. Золотарьова, А.А. Лобенко, В.А. Розанов, Н.В. Драгомирецька, О.Б. Волошина та ін.) робить акцент на апаратну фізіотерапію, в меншій мірі - пелоїдотерапію; Кримська (Н.Н. Каладзе, І.В. Богадельников, М.М. Богданов, Н.П. Дріневський та ін.) - приділяє максимум уваги кліматотерапії, тоді як головним предметом Прикарпатської (Н.М. Середюк, Є.М. Нейко, В.Г. Міщук та ін.) та Трускавецької (С.В. Івасівка, І.Л. Попович, І.С. Флюнт, Б.І. Аксентійчук, Г.І. Стеценко, І.Т. Шимонко, О.Б. Орлов, О.І. Алексєєв, М.І. Радисюк, О.І. Чебаненко та ін.) шкіл є питні мінеральні води, в меншій мірі - озокерит.

Випущена низка методичних рекомендацій по санаторно-курортному лікуванню осіб, потерпілих від аварії на ЧАЕС [211,342,387,388,390]. Клініко-патогенетичне обґрунтування та концептуальне осмислення застосування природних та преформованих фізичних лікувальних факторів в реабілітації даної категорії населення здійснено К.Д. Бабовим, А.Г. Литвиненком та співробітниками [38-42,302-304], К.В. Бажан [46].

Патогенетичною основою застосування природних факторів є їх здатність суттєво впливати на рівень пристосувально-захисних реакцій організму, його стійкість до несприятливих впливів, екстремальних ситуацій, сприяти розвитку функціональних можливостей життєво важливих систем, покращенню обмінних процесів, терморегуляційної та інших функцій [606]. Загальним для дії природних факторів є їх відносна неспецифічність, тобто здатність викликати подібні ефекти, кількісна сторона яких багато де в чому залежить від вихідного функціонального стану систем організму: при збереженні механізмів компенсації природні фактори, як правило, виявляють нормалізуючу дію або стимулюють потенціальні можливості організму чи переводять їх на економічніший режим роботи. Реалізація цієї дії настає шляхом активації гіпофіз-адреналової, вегетативної нервової та інших систем.

Гаркави Л.Х., Квакіна Е.Б., Уколова М.А. [134] - автори концепції про управління резистентністю організму методом виклику фізіологічних антистресорних адаптаційних реакцій, беручи до уваги, що значна кількість людей перебуває у "третьому", преморбідному стані, вважають, що цей метод доцільно широко впровадити в практику всіляких профілакторіїв і різноманітних закладів санаторно-курортного типу. На їх думку, головне, що вигідно відрізняє санаторно-курортне лікування від любого іншого, - це неспецифічна оздоровлююча дія різних курортних факторів: клімату, дієти, відпочинку, розваг, прогулянок тощо. За даними авторів, головне завдання санаторно-курортного лікування - оздоровити людину, підвищити її стійкість, опірність - виконується далеко не завжди, що зумовлено невикористанням цілеспрямованого підвищення резистентності шляхом контрольованого дозування впливів.

На аналогічних позиціях стоять Боголюбов В.М. і Зубкова С.М. [72], котрі в експерименті показали можливості використання лікувальних фізичних чинників (мікрохвиль, імпульсного постійного струму, імпульсного інфрачервоного лазерного випромінювання) в якості активних адаптогенів. Адаптогенна дія питних мінеральних вод Кавказу продемонстрована в експериментах Полушиной Н.Д. [416]. Зазначимо, що недавно Меерсоном Ф.З. [346] введено в обіг термін "Адаптаційна медицина".

В даному контексті заслуговує на увагу положення, що найважливішим етапом диспансеризації осіб, підданих радіаційному впливу, є їх оздоровлення. Обов'язковому щорічному оздоровленню підлягають всі контингенти населення, потерпілого від наслідків аварії на ЧАЕС, як страждаючі на соматичні захворювання, так і "практично здорові".

Методологічною базою цього положення є напрямок у використанні лікувальних фізичних факторів - фізіосанація, започаткований Улащиком В.С. [534], тобто проведення її здоровим людям, що проживають в несприятливих радіоекологічних умовах, з метою підвищення стійкості і опірності організму до несприятливих впливів довкілля, нормалізації діяльності важливих функціональних систем, відновлення гомеостазу, підвищення імунологічного захисту, стимуляції компенсаторно-пристосувальних процесів в організмі. До слова, аналогічну мету переслідує інший напрямок - застосування адаптогенів та інших речовин [82,117].

Найґрунтовніше дослідження впливу природних факторів (геліотерапії на курорті Євпаторія) на стан головних адаптивних залоз - щитовидної і кори наднирників - у дітей різних груп здоров'я, що проживають в регіонах радіоактивного забруднення, проведене Каладзе Н.Н. и др. [237].

Одеські курортологи [180-183] порівнювали вплив загальноприйнятого комплексного санаторно-курортного реабілітаційного лікування (аеротерапія, бальнеотерапія, ЛФК, фітотерапія, вітамінотерапія) і доповненого ультрафонофорезом тимогену на тиреоїдний статус у дітей віком 7-14 років з патологією щитовидної залози (аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб), зумовленою проживанням на забруднених радіонуклідами теренах. Виявлено, що у дітей контрольної групи, які отримували традиційний реабілітаційний комплекс, достовірних змін тиреоїдного статусу не наступало, еутиреоїдний стан безпосередньо після терапії констатовано лише у 24% випадків, через рік - у 22%. Водночас у дітей основної групи, хворих на аутоімунний тиреоїдит, було встановлено збільшення рівнів T_3 і T_4 , а у хворих на дифузний токсичний зоб та з поєднанням обох станів - зменшення рівня гормонів, що в кінцевому результаті приводило до нормалізації тиреоїдного статусу у 78% випадків, через 1 рік еутиреоз зберігався у 75% дітей. Частість гіпертиреоїдного стану в контрольній групі залишалася на початковому рівні (56%), тоді як в основній - знижувалася до 15%; гіпотиреоз з початкової частоти 24% в контрольній групі залишався на цьому ж рівні (20% і 22%), а в основній - знижувався до 7% і 9% зразу ж і через 1 рік після реабілітаційної терапії.

У дітей з кардіопатіями в умовах курорту виявлено, що після використання пелоїдотерапії наступає нормалізація вихідно знижених рівнів T_3 і T_4 , а гальваногрязі нормалізують функцію кори наднирників [413]. Це свідчить як про неспецифічний характер порушень адаптивних систем, так і про неспецифічність нормалізуючої дії на них різних факторів.

Динаміка вегетативного тону під впливом санаторно-курортного лікування вивчена одеськими та кримськими дослідниками. За даними В.А. Поберской и др. [413], у дітей шкільного віку, котрі переїхали на нове місце проживання з радіаційно забруднених регіонів України і Білорусі, під впливом санаторно-курортного лікування в Євпаторії, що включало дієту, клімато- і бальнеогрязеві процедури, лікувальну гімнастику і інгаляційну терапію, наступали зміни показників кардіоінтервалографії, скерованість та вираженість яких залежала від початкового стану вегетативного тону та складу лікувального комплексу. Так, після курсового застосування грязевих аплікацій у дітей з симпатикотонією суттєво знижувався індекс напруження за рахунок зростання варіаційного розмаху та величини моди при незначному підвищенні її амплітуди, в той час як у дітей з ейтонією вірогідних змін не виявлено. В цілому констатовано формування відносної рівноваги симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи у 48% хворих, зменшення ступеню вираженості симпатичних впливів. Причому, сприятливий вплив грязевих процедур спостерігався як у дітей з тиреоїдною патологією, так і при відсутності структурних змін щитовидної залози. На 20% знизилася число дітей із зміненою вегетативною реактивністю за асимпатикотонічним типом, внаслідок формування нормотонічної реакції, що свідчить за сприятливу динаміку цього показника.

Під впливом курсового застосування грязевих аплікацій в поєднанні з хлоридними натрієвими ваннами ефект на стан вегетативної нервової системи виявився ще сприятливішим. Так, зниження індексу напруження у дітей з симпатикотонією супроводжувалося не тільки зростанням варіаційного розмаху і величини моди, а й зниженням її амплітуди, тобто одночасно підвищувався парасимпатичний тонус і знижувався симпатичний. Виявлено зменшення частоти асимпатикотонічного типу вегетативної реактивності з 38% до 21%, вдвічі частіше реєстрували формування гіперсимпатикотонічного типу вегетативної реактивності (з 12% до 26,5%), що свідчить за розвиток компенсаторних механізмів в процесі лікування.

За даними Зубаренко В.А. и др. [220], у дітей 7-15 років з захворюваннями щитовидної залози, які мешкають на територіях, забруднених радіонуклідами, реакція вегетативної нервової системи на санаторно-курортне лікування в Одесі з включенням курсу електросну носила різноспрямований характер, залежно від початкового типу вегетативної регуляції. У хворих з симпатикотонією відмічалася зниження індекса напруження за рахунок зниження амплітуди моди і збільшення варіаційного розмаху. У дітей з початковою ваготонією в 43% випадків формувалася відносна рівновага вегетативної нервової системи, при цьому індекс напруження зростав втричі, а величина гіперсимпатикотонічної реактивності знижувалася в 1,8 раза, переходячи в нормальні діапазони.

В дисертаційній роботі Дмитрієва І.Б. [183] показано, що у дітей віком 7-14 років з патологією щитовидної залози, котрі проживають на радіаційно забруднених територіях, в результаті застосування загальноприйнятих методів реабілітації в санаторіях Одеси ваготонічна направленість вегетативної регуляції з перевагою гіперсимпатикотонічного типу вегетативної реактивності достовірно не змінювалася, частість дітей з нормотонічною вегетативною реактивністю значно не зростала. Через рік частість нормальної реактивності залишалася на рівні 43%, ваготонічного типу - 39%, симпатикотонічного - 18%. Додаткове застосування електросну у дітей з початковою ваготонією, котрі складали більшість, приводило до зменшення варіаційного розмаху і підвищення амплітуди моди, що дало підвищення індекса напруження. При цьому знижувалася вегетативна реактивність, що свідчило про формування відносної рівноваги вегетативної нервової системи і перехід до діапазону нормотонічної вегетативної реактивності. У хворих з симпатикотонічним настроєм застосування електросну сприяло зниженню напруги регуляторних механізмів (індексу напруження) за рахунок росту активності парасимпатичної ланки та зменшення впливу симпатичного відділу. При цьому мало місце підвищення вегетативної реактивності. В результаті частість дітей з нормотонічним типом вегетативної реакції досягала 70%. Через 1 рік після реабілітації частість нормотонії зберігалася майже на такому ж рівні (68%) при ваготонічному типі регуляції у 12%, симпатикотонічному - у 20% дітей.

Отже, можна констатувати, що і стосовно вегетативного гомеостазу дія санаторно-курортних факторів неспецифічна і має нормалізуючий характер.

Ряд досліджень присвячено вивченню динаміки імунного статусу та неспецифічного захисту у дітей з радіаційно контрольованих теренів під впливом санаторно-курортного лікування. В найгрунтовнішому з них, проведеному Каладзе Н.Н. и др. [237], показано, що під впливом щадного кліматолікування на курорті Євпаторія у всі сезони року у дітей І групи здоров'я вірогідно наростає число Т-лімфоцитів. Кількість В-лімфоцитів суттєво не змінювалася. Знижений рівень Т-хелперів підвищувався. Вміст Т-супресорів не виходив за межі вікової норми, що забезпечувало гальмування включення В-лімфоцитів в проліферацію і диференціювання, вироблення антитіл різних класів. Рівень IgA значно знижувався. Середній рівень IgG і М трохи підвищувався взимку. Вміст ЦІК, комплемента, лізоциму впродовж санаторно-курортного лікування не змінювався у всі періоди року.

У дітей другої групи здоров'я вміст Т-лімфоцитів вірогідно підвищувався, водночас із вірогідним підвищенням зниженого рівня В-лімфоцитів. Із субпопуляцій в найбільшій мірі реагували Т-хелпери, нагромадження котрих відбувалося впродовж всіх сезонів. Рівень Т-супресорів - в межах вікової групи. З боку гуморального імунітету констатовано значне зниження рівня IgA, G М до нормалізації. Аналогічна динаміка спостерігалася і з боку IgG. Вміст IgM, дещо підвищений взимку і весною, не виходив за межі вікової норми влітку і восени. Помірне зниження Т- і В-лімфоцитів, швидке відновлення вмісту Т-хелперів, котрі включають В-лімфоцити в диференціювання і проліферацію, високий рівень Т-супресорів, котрі гальмують антитілоутворення, забезпечувало низький рівень ЦІК в кінці санаторно-курортного лікування. Відновлення зниженого вмісту лізоциму не наступало лише взимку, але забезпечувалося в усі інші сезони. Вірогідно зростав вміст комплементу у всі сезони року, що стабілізувало позитивну динаміку імунологічної картини.

У дітей ІІІ групи здоров'я початково низький рівень Т-лімфоцитів вірогідно зростав весною, влітку і восени, залишаючись на попередніх значеннях взимку. Не наступало відновлення вмісту В-лімфоцитів у дітей взимку і весною. Із субпопуляцій зростання Т-хелперів теж не призводило до відновлення їх вмісту. Окрім літніх місяців, стабільно високий рівень Т-супресорів спостерігався в усі інші сезони, незначно знижуючись при виписці дітей із санаторію. Знижений рівень Т-лімфоцитів, зміна співвідношення субпопуляцій зумовлювали стійку гіперпродукцію IgG А і М, ЦІК із найсприятливішою динамікою весною, влітку і восени. Не наступало відновлення низького рівня лізоциму взимку. Середні значення рівня комплементу не виходили за межі даних контрольної групи.

В цілому результати досліджень дали підстави Каладзе Н.Н. и др. [237] стверджувати можливість лікування та оздоровлення дітей із зон радіонуклідного забруднення на приморському курорті в усі періоди пори року. При цьому особливу увагу слід звертати на зимовий сезон, що вимагає проведення заходів щодо зниження проявів дизадаптації, і літній - коли слід проводити строго дозовану кліматотерапію, перешкоджаючи цим негативним наслідкам надмірної інсоляції.

За даними одеських авторів [180-183,220], в результаті проведення загальноприйнятої санаторно-курортної реабілітації (клімато-, талассо-, фітотерапія, ЛФК) початковий дисбаланс імунної системи у дітей з патологією щитовидної залози, зумовленого факторами аварії на ЧАЕС, зберігався. Лише додаткове застосування ультрафонофорезу тимогену на ділянку селезінки чи електрофорезу на шийно-комірцеву зону з дибазолом сприяло відновленню функціональної активності Т-клітинної ланки імунітету, підвищенню загальної кількості Т-лімфоцитів, збільшенню кількості субпопуляцій Т-хелперів і -супресорів. Поряд з цим, відзначали нормалізацію вмісту В-лімфоцитів і рівнів імуноглобулінів, стимуляцію зниженої неспецифічної резистентності, що проявлялося у збільшенні кількості активних фагоцитів та фагоцитарного індексу.

Принагідно відзначимо, що сприятливий вплив на відновлення порушених показників імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС чинить електрофорез мумією та пікамілоном [304].

Порівняльне дослідження Зубарева В.Л. и др. [219] теж свідчать про недостатню ефективність традиційної курортної терапії в Євпаторії в плані відновлення імунітету та неспецифічного захисту. Так, у дітей віком 8-14 років з хронічним пієлонефритом, котрий супроводжувався зниженою активністю лізоциму крові, гіпоімуноглобулінемією А і М, тенденцією до зниження IgG, в результаті курсу клімато-, талассо-, фізіо- і питної бальнеотерапії активність лізоциму підвищувалася на 17%, вміст IgA - на 27%, IgM - на 31%, IgG - на 15%. Додаткове застосування електрогрязевих процедур сприяло підвищенню перелічених показників відповідно на 31%, 31%, 25%, 36%. Це супроводжувалося значно кращими клінічними наслідками лікування: значне покращення мало місце відповідно у 12,5% і 43%, покращення - у 29% і 57%.

Відома низка публікацій про вплив на стан адаптації і імунітету питних мінеральних вод [46,127,177,197,340,360,364,368,492-494].

Отже, аналіз літератури свідчить про загалом сприятливий вплив природних чинників на стан пристосувально-захисних систем потерпілих від наслідків чорнобильської катастрофи, проте ефективність реабілітації недостатньо висока, що є стимулом для розширення арсеналу засобів відновлювального лікування.

В попередніх розділах нами показано існування ланцюга закономірних причинно-наслідкових зв'язків: післярадіаційна енцефалопатія – дезадаптоз – імунодисфункція – пієлонефрит – дисфункція нирок – клініка. Іншими словами, були проаналізовані окремі ланки патогенезу обтяження уrolітіазу пієлонефритом. Звідси логічно випливає положення, що ключовою ланкою зворотного процесу – саногенезу – повинна бути ліквідація чи мінімізація дезадаптозу. Це, в свою чергу, зумовить відновлення механізмів антибактеріального захисту, передовсім імунних, спричинивши як наслідок стихання запального процесу, що закономірно сприятиме відновленню ниркових функцій і в кінцевому підсумку – зменшенню вираженості клінічних проявів

захворювання. Виклад результатів бальнеотерапії буде здійснено саме за такою причинно-наслідковою саногенетичною схемою.

Головним завданням бальнеотерапії є підвищення резистентності організму [240,409,525], як загальної, так і імунної, з метою профілактики обтяження асептичного уролітіазу пієлонефритом, метафілактики рецидивів у хворих в фазі ремісії, поглиблення і пролонгації останньої, пригнічення латентного запального процесу. Важлива роль відводиться "дренажу" сечовивідних шляхів (вимивання слизу, мікробів, продуктів їх розпаду, кристалів солей і дрібних конкрементів) завдяки посиленню кровообігу в нирках, покращенню тонусу чашечко-мисочкової системи, прискоренню діурезу, дезінтоксикації організму, шляхом збільшення екскреції азотистих шлаків, нормалізації електролітного обміну, зниженню літогенності сечі [29,524].

Актуальною є нормалізація гіперкоагуляції і гіпокортицизму, типових для пієлонефриту [409]. Останнім часом акцентується увага на необхідності пригнічення у хворих на пієлонефрит вільнорадикального окиснення, підвищення протееолітичної активності крові [502].

Згідно з адаптогенною концепцією механізму лікувально-профілактичної дії головного фактора курорту Трускавець - біоактивної води Нафтуся [5,71,225-234,293,416-425], існує реальна можливість впливу бальнеотерапії на перелічені ланки патогенезу хронічного пієлонефриту.

Розглянемо, передовсім, адаптогенну дію бальнеотерапевтичного комплексу.

9.1. Функція головних адаптивних залоз і загальні адаптаційні реакції

За Гаркави Л.Х. и др. [132-134], адаптогенами слід вважати усі подразники і впливи, котрі при дії на організм здатні викликати ту чи іншу ЗАРО. Адаптогенні властивості показано для електроподразнень гіпоталамуса, постійних та перемінних низькочастотних магнітних полів, нейротропних засобів (адреноміметиків, холінолітиків, антидепресантів тощо), імуномодуляторів, антиоксидантів, дозованих м'язевих навантажень (біг, плавання тощо), а також біостимуляторів рослинного і тваринного походження. Проте більшість авторів до адаптогенів відносять лише речовини, котрі здатні викликати стан "неспецифічної підвищеної опірності" організму до впливу несприятливих факторів довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи [5,82,83,173,243,635].

Іншою іпостассю адаптогенної дії засобів є їх регуляторний ефект, тобто нормалізація відхилених параметрів організму незалежно від їх спрямованості [480]. Це вписується у хрестоматійний "закон початкового рівня".

Еталоном адаптогенів вважається жень-шень, цілющі властивості якого відомі біля п'яти тисячоліть. Продемонстровано здатність препаратів із жень-шеню підвищувати опірність організму до охолодження, перегрівання, іонізувального опромінення, гіпоксії, інтоксикації (стрихніном, морфіном, хлоралгідратом, уретаном, медалом, етиловим спиртом, бензолом, тетраетилсвинцем, фенілгідразиним, трикрезилфосфатом, перхлоратом), інфекції, тобто несприятливих чинників фізичної, хімічної і біологічної природи. Окрім того, вони обмежують стресорну реакцію на них. Аналогічними адаптогенними властивостями володіють елеутерокок, лимонник, родіола, кардамон, дев'ясил, карагана, імбир тощо [82,83,173,243,635].

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології показано, що біоактивна вода Нафтуся теж володіє низкою властивостей адаптогенів. До появи адаптогенної концепції довгий час вважалося, що основним механізмом дії мінеральних вод, зокрема Нафтусі, є вплив її на стан водного обміну в організмі, оскільки від нього залежать абсолютно всі обмінні процеси та функції. Есипенко Б.Е. [196] відносив обмін води до категорії адекватних, специфічних процесів по відношенню до таких впливів на організм, як навантаження його мінеральною водою. Нами [604] (ці дані не увійшли до дисертації) було підтверджено, що курсові навантаження водою Нафтуся інтенсифікують обмін води в організмі. Це досягається різними шляхами: прискорюється її всмоктування в кишківнику, збільшується загальний вміст води в організмі, особливо за рахунок позаклітинної фракції, прискорюється виведення води з сечею і секретами, збільшується утворення оксидативної води. Все це лежить в основі діуретичного і холеретичного [603] ефектів Нафтусі, котрі мають неабияке значення для одужання хворих з хронічною патологією сечовидільної і гепато-біліарної систем.

Слід відзначити, що дана точка зору відіграла позитивну роль на певному етапі вивчення суті і механізмів лікувальної дії води Нафтуся, хоча зараз вона вже видається занадто спрощеною і обмеженою. Свідченням цього може бути явна невідповідність між загальною високою ефективністю лікування і далеко не однозначними змінами сечовиділення і жовчевиділення, встановленими в клініці та експерименті [15,22,196,233,234,293,518,603, 604,638]. В результаті подальших пошуків механізмів впливу води Нафтуся на організм пізніше групою дослідників, в тому числі з участю автора [231,417], було сформульовано ксенобіотико-адаптогенну концепцію [71,229-234,416-423].

Згідно з цією концепцією, вода Нафтуся розглядається як засіб неспецифічної терапії. До такого висновку спонукає той факт, що Нафтуся проявляє свою лікувальну дію при різних захворюваннях, таких як хронічна патологія сечовидільної і травної систем, цукровий діабет, ожиріння, подагра, анемія. Неспецифічна активність, тобто здатність мобілізувати та підвищувати захисні сили організму, як відомо, притаманна саме адаптогенам [72,82,134].

Автори концепції, базуючись на даних літератури та результатах власних досліджень, стверджують, що водам типу Нафтуся притаманні адаптогенні властивості. Так, описана адреноміметична (симпатоміметична) дія рослинних адаптогенів [5,173]. Аналогічні ефекти відомі і для Нафтусі. Це - збільшення сили і частоти скорочення ізольованого серця, мідріаз ізольованого ока, вазоконстрикція серцево-судинного апарату жаби,

зниження тонуусу гладеньких м'язів відрізку тонкого кишківника щеняти, пригнічення спонтанної скоротливості активності гладеньких м'язів сліпої кишки мурчака. До адреноміметичних можуть бути віднесені такі ефекти, як стимуляція вільного окислення в мітохондріях гепатоцитів щура, гальмування активності АТФаз епітелію ізольованого жовчового міхура жаби, всмоктування глюкози в ізольованому шлуночку собаки [196,229,230,233,234,638], оскільки аналогічні ефекти викликають і катехоламіни. Так як в складі Нафтусі присутній органічний азот в кількості до 1 мг/л, більша частина котрого (64%) входить до складу амінів, а в складі амінів ідентифіковані феноли, це дало змогу зробити припущення, що субстратом адреноміметичних ефектів Нафтусі, мабуть, є речовини типу фенілалкіламінів (пірокатехінів), до яких належать і катехоламіни. Методом полярографії в складі Нафтусі виявлено катехоламіни в кількості 0,8 мкг/л [638], що співрозмірно з вмістом їх в крові людини і тварин.

Як відомо, результатом дії класичних адаптогенів і рослинних поліфенольних сполук є збільшення екскреції з сечею катехоламінів, 17-КС і 17-КГС, тобто основних адаптивних гормонів [173,243]. Саме такі ефекти ще в 1971 р. спостерігали Марков І.І. і Дуновець В.І. [338] під впливом триразового прийому Нафтусі. Непрямим свідченням активації кори наднирників є також зниження Na/K-коефіцієнту добової сечі у щурів з 1,77 до 0,71 протягом першого і до 1,05 - протягом другого періодів курсових 1%-них навантажень водою Нафтуса св. 21-Н; з 1,29 до 0,23 в кінці трижневих 1,5%-них навантажень і з 1,08 до 0,65, 0,67 і 0,65 в кінці 1-го, 2-го і 3-го тижнів самостійного пиття Нафтусі родющиця Гута [234].

Наші експерименти на собаках дали аналогічні результати. 3%-ні навантаження водою св. 21-Н знижували Na/K-коефіцієнт сечі протягом 24-денного курсу з 1,63 до 1,07, тобто на 34%; дози 2% і 1% діяли слабше: зниження відповідно на 6% і 15%; при цьому Na/K-коефіцієнт плазми, навпаки, зростав на 18-23%. Спостереження за хворими показали, що курсове вживання Нафтусі у дозі 2,2-2,9% викликало зниження даного коефіцієнту в денній сечі на 11%, в нічній - на 9,2%; доза 1,1-2,2% знижувала його лише вночі (на 4,8%), а доза, менша ніж 0,8% була неефективна [604]. Подібні зміни як у щурів, так і людей спричиняв класичний адаптоген жень-шень і рослинний поліфенольний препарат "Бальзам Кримський" при паралельних дослідженнях [5].

Крім адреноміметичної дії та активації кори наднирників, Нафтуса підвищує і загальну опірність організму, що є однією із сторін розвитку загальної адаптаційної реакції. Так, гепатотоксична дія альфа-нафтилізотіоцинату проявляється значно менше на фоні двотижневого перорального введення щурам води Нафтуса св. 1-НО. Про це свідчить менше пригнічення холерезу та менша ступінь гіпербілірубінемії через 2 і 3 доби після отруєння, а також відсутність обтурації жовчних протоків епітелієм та перипортальних некрозів, характерних для контрольних тварин, котрі одержували водопровідну воду [29,30]. Показано, що вживання щурами Нафтусі св. 21-Н зменшує ступінь лейкопенії, викликаній введенням цитостатика тіофосфоаміду, і прискорює відновлення вмісту лейкоцитів [234]. 1,5%-ний тижневий курс поїння Нафтусею попереджує підвищення вмісту в крові щурів малонового діальдегіду - маркера активації перекисного окислення ліпідів - під впливом ін'єкції тетрахлорметану; 3%-не тижневе введення Нафтусі зменшує вираженість ексудативного компоненту запалення лапки щура, викликаного субплантарним впорскуванням формаліну [421]. Під впливом Нафтусі швидше виводяться з організму щурів такі токсичні речовини, як кардіотраст, фенолрот, прискорюється біотрансформація нембуталу [29,30]. Отже, під впливом Нафтусі підвищується антиоксидантна резистентність організму.

Одним із аспектів опірності організму є стійкість його до гіпоксії, холоду, іонізуючого випромінювання та інших стресорів. Показано, що під впливом Нафтусі продовжується "час виживання" в умовах розрідження повітря [421]. Підвищується стійкість до радіації, про що свідчить менша вираженість лейкопенії, лімфопенії, анемії і швидше їх відновлення після опромінення щурів [234]. Курсове вживання Нафтусі частково або повністю попереджує ерозивно-виразкові ушкодження слизової шлунку, дистрофічно-некротичні зміни міокарду та лімфопенію, викликані іммобілізаційно-холодовим стресом [71].

Отже, вода Нафтуса підвищує резистентність організму до широкого спектру факторів різної природи, тобто викликає стан неспецифічно підвищеної опірності, що є характерною особливістю адаптогенів.

Нормалізуючий вплив Нафтусі теж можна вважати проявом її адаптогенних властивостей. Він проявляється в амбівалентно-еквілібаторному характері її впливу на рівень регуляторних поліпептидів, електролітів, імуноглобулінів, лімфоцитів крові, швидкість виділення шлункового та підшлункового соку, жовчі, сечі та її електролітів. Детальні результати сконцентровані в наших [71,604] та інших монографіях [229,234,603,638] трускавецької бальнеологічної школи.

Знаменно, що практично всі фітоадаптогени володіють водночас і жовчегінними властивостями, а класичні холеретики, з іншого боку, мають властивості адаптогенів [243,480,481].

Враховуючи те, що всі атрибути адаптогенів притаманні Нафтусі, можна зробити висновок, що в основі її лікувально-профілактичної дії лежить мобілізація і/або активація захисних сил і резервів організму. Розгортання загальної адаптаційної реакції запускається ксенобіотиками - речовинами, чужерідними по своїй суті, котрі входять до складу Нафтусі [29,30].

Невід'ємним атрибутом адаптогенів є їх антиоксидантні властивості [59,60]. Розвиваючи викладену концепцію, нами [71] було показано, що у щурів 5-денне вживання Нафтусі спричиняє збільшення на 170% екскреції з сечею андрогенів та зменшення на 27% - глюкокортикоїдів, що поєднується із антиоксидантним ефектом - зниженням на 30% вмісту в сироватці продуктів ліпопероксидації (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) і підвищенням на 213% активності супероксиддисмутази еритроцитів.

Переходимо безпосередньо до аналізу впливу бальнеотерапії на функціональний стан головних адаптивних залоз – щитовидної, кори наднирників і гонад - спостережуваних нами груп ліквідаторів, які отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс.

В табл. 9.1. наведені конкретні параметри, а в табл. 9.2 – їх співвідношення із нормальними, виражені I_D .

Таблиця 9.1

Вплив бальнеотерапії на параметри функціонального стану головних адаптивних залоз

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Екскреція 17-ОКС, мкМ/д	X _m	12,0 0,7	8,1 0,3*	8,4 0,3*	8,2 0,5*	8,0 0,6*	10,5 0,4*	7,5 0,4*
2.	Екскреція 17-КС, мкМ/д	X _m	52,1 1,7	51,0 1,2	53,8 1,0	48,6 1,7	51,0 2,1	49,3 1,8	49,0 2,8
3.	T ₄ плазми, нМ/л	X _m	104 5	130 4*	136 3*	126 7	124 6	136 9*	131 5*
4.	T ₃ плазми, нМ/л	X _m	2,15 0,12	1,82 0,03*	1,86 0,03*	1,80 0,05*	1,77 0,05*	1,83 0,08*	1,83 0,05*
5.	ТТГ плазми, мО/л	X _m	1,70 0,20	1,84 0,09	1,69 0,08	1,76 0,08	1,88 0,09	1,72 0,06	1,83 0,07
6.	Na/K плазми	X _m	29,9 0,9	31,1 0,9	31,3 0,7	30,3 0,9	31,0 0,8	29,7 1,1	30,1 0,7

Примітка. Параметри, вірогідно відмінні від нормальних, позначені *.

Таблиця 9.2

Вплив бальнеотерапії на індекси функціонального стану головних адаптивних залоз

№	Група КПН (n)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	Екскреція 17-ОКС	I_D m	0,676 0,028*	0,699 0,026*	0,683 0,044*	0,667 0,047*	0,876 0,036*	0,626 0,030*#
2.	Екскреція 17-КС	I_D m	0,980 0,024	1,033 0,020#	0,934 0,033	0,979 0,041	0,947 0,034	0,941 0,054
3.	T ₄ плазми	I_D m	1,253 0,042*	1,312 0,031*	1,216 0,068*	1,189 0,061*	1,309 0,091*	1,257 0,051*
4.	T ₃ плазми	I_D m	0,846 0,014*	0,865 0,015*	0,837 0,023*	0,823 0,023	0,851 0,037	0,853 0,023
5.	ТТГ плазми	I_D m	1,079 0,054	0,994 0,047	1,035 0,047	1,106 0,053	1,012 0,035	1,076 0,041
6.	Na/K плазми	I_D m	1,036 0,022	1,046 0,024	1,010 0,029	1,037 0,028	0,991 0,038	1,007 0,025
7.	Сумарний тиреоїдний індекс	I_D m	0,928 0,022*	0,954 0,018*	0,913 0,038*	0,897 0,034*	0,942 0,052	0,933 0,031
8.	Ерго-трофотропний індекс	I_D m	0,887	0,886	0,902	0,876	0,908	0,886

Примітка. Тут і надалі вірогідні розбіжності між кінцевими (К) і початковими (П) показниками показані #.

Виявлено, що глюкокортикоїдна функція, початково знижена в мінімальній мірі у хворих з активним процесом, під впливом бальнеотерапії продовжує знижуватися, натомість вираженіший гіпоглюкокортицизм у ліквідаторів двох інших груп не проявляє динаміки. Це узгоджується як із вже згадуваними нашими експериментальними даними, так і із спостереженнями Бульби А.Я., Саранчі С.М. та Грінченка Б.В. [94,158], проведеними над школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів. Так, близький до норми I_D в одній із груп падав від 0,92 до 0,77, тоді як відчутніше знижений суттєво не змінювався (0,84 і 0,82; 0,823 і 0,904). Разом з тим, у дітей з мінімальним рівнем екскреції 17-ОКС спостерігався її приріст від 0,77 до 0,89. Іншими словами, серед даного контингенту чіткіше спрацьовує “закон початкового рівня”, що свідчить про збереження в більшій мірі, ніж у ліквідаторів, механізмів гомеостазу.

До аналогічного висновку про роль стану гомеостатичних механізмів у характері реакції глюкокортикоїдної функції наднирників на бальнеотерапію ми приходимо після аналізу цифрового матеріалу, наведеного Бажан К.В. у її монографії [46].

Так, якщо у ліквідаторів аварії на ЧАЕС із хронічною серцево-судинною та гастро-ентерологічною патологією курс бішофітних ванн спричиняв нормалізацію як гіперкортизолемії (від 1,46 до 1,02), так і гіпокортизолемії (від 0,85 до 1,02), то у осіб з аналогічним нозологічним статусом, але підлеглих несприятливим чинникам іншої природи (десинхроноз внаслідок вахтового режиму праці) спостерігалась нормалізація лише гіперглюкокортицизму (I_D – 1,80 і 1,05), але не гіпоглюкокортицизму (0,49 і 0,58 відповідно). Із результатів інших спостережень Бажан К.В. [46] витікає, що бальнеотерапія на курорті Миргород у ліквідаторів з гіпокортизолемією практично нівелює її вираженість (від 0,65 до 1,09), натомість гіперкортизолемія у осіб з синдромами ламання чи реалізованих компенсаторно-приспосувальних процесів нормалізується лише частково: I_D знижується відповідно від 2,69 до 1,78 та від 1,77 до 1,63. Тут же вельми доречно згадати роботу Григорьевой В.Д. и др. [145] про нормалізацію зниженого рівня 11-ОКС крові (ріст I_D від 0,84 до 0,99) в кінці курсу ДМХ-терапії хворих на хронічний пієлонефрит. Недавно Міщук В.Г. [364] показав, що курсове пиття вод курорту Моршин сприяє як зниженню підвищеного рівня кортизолу у хворих на хронічні гастрити, так і тенденції до підвищення – зниженого.

Переходимо до аналізу динаміки екскреції метаболітів андрогенів (табл. 9.1, 9.2). Початковий рівень останніх, на відміну від метаболітів глюкокортикоїдів, констатований нами близьким до норми в усіх групах ліквідаторів. Не виявлено і вірогідних змін під впливом бальнеотерапії, за винятком осіб в фазі ремісії. Бульба А.Я., Саранча С.М. і Грінченко Б.В. [94,158] у школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, за даних умов відзначили подальший приріст початково підвищеної екскреції 17-КС: I_D в окремих групах збільшувався від 1,11 до 1,18; від 1,13 до 1,18; від 1,133 до 1,188, і лише в одній – залишався на рівні 1,17. Нагадаємо, що у шурів пиття Нафтусі спричиняло збільшення екскреції 17-КС в 2,7 рази [71]. Отже, бальнеоефект на андрогенну функцію залежить від вікової і видової реактивності, а також фази патологічного процесу.

Na/K-коефіцієнт плазми, як маркер мінералокортикоїдної функції, початково констатований нормальним із схильністю до підвищення. Це узгоджується із даними інших авторів, зокрема Коваленка О.М. [262], котрий, відзначивши у ліквідаторів дещо вищий порівняно із здоровими мужчинами рівень альдостерону плазми, не виявив статистичної вірогідності розбіжностей, та Бажан К.В. [46], котра теж констатувала лише тенденцію до гіперальдостеронемії у осіб, підлеглих хронічному стресу. Бальнеотерапія, як видно на табл. 9.1 і 9.2, не впливала на мінералокортикоїдну функцію в жодній із груп ліквідаторів.

Стосовно параметрів тиреоїдної функції нами теж не виявлено суттєвої динаміки, хоча й можна відзначити тенденцію до зниження підвищеного рівня T_4 в поєднанні із реципрокними змінами ТТГ у ліквідаторів з латентним і активним запальним процесом. Натомість особи в фазі ремісії відреагували на бальнеотерапію подальшим ростом гіпертироксинемії, асоційованим із зниженням рівня ТТГ. Подібні різноскеровані реакції на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець параметрів тиреоїдної функції спостерігала Бульба А.Я. [86,88] у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Автор підкреслює, що виявлені нею бальнеореакції в тій чи іншій мірі підлягають “закону початкового рівня”. Бажан К.В. [46] на курорті Миргород в цьому ж руслі констатувала зміни T_4 і T_3 у ліквідаторів. Зокрема у хворих із синдромом зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів (КПП) знижені рівні T_4 і T_3 нормалізувалися (I_D зростав відповідно від 0,79 до 0,97 і від 0,79 до 1,05), у випадках синдрому ламання КПП виявлено нормалізацію гіпертрийодтироніемії при збереженні зниженого рівня T_4 , тоді як у осіб із синдромом реалізованих КПП I_D T_4 зростав від 0,58 до 1,07 в поєднанні із зниженням I_D T_3 від 1,74 до 0,77. Курс бішофітних ванн, за даними цього ж автора, не впливає суттєво на підвищений чи нормальний рівень T_4 , а гіпертрийодтироніємія хоч і знижується, але не нормалізується.

У вже цитованій роботі Міщука В.Г. [364] йдеться про стимуляцію зниженої функції щитовидної залози у хворих на хронічні гастрити під впливом курсу бальнеотерапії на курорті Моршин.

Отже, як наші власні, так літературні дані свідчать про те, що бальнеореакції функціональних параметрів залоз, відповідальних за адаптацію, не лише різновиражені, але й різноскеровані. З метою інтегральної оцінки реакцій на бальнеотерапію головних адаптивних систем нами застосовано індекс адаптації Поповича (ІАП) як кількісний критерій стану загальної адаптаційної реакції організму.

Як свідчать результати, відображені в табл. 9.3, ІАП зростає в усіх групах ліквідаторів, що є наслідком поліпшення адаптаційного профілю: зниження частоти песимальних ЗАРО (ПА НРР і переактивації) та підвищення оптимальних ЗАРО (ПА і СА ВРР) за відсутності суттєвих змін частоти проміжних типів.

При цьому звертають на себе увагу особливості адаптогенної дії бальнеотерапії, зумовлені початковою фазою процесу. Так, хворі із активним запаленням, яке асоціюється із мінімальним пересічним ІАП, слабо реагують на адаптогенні впливи, частість серед них песимальних ЗАРО майже не змінюється. Натомість найвідчутніші сприятливі зміни відзначено у випадках латентного запалення.

В основі підвищення ІАП лежать не стільки зміни функціональної активності адаптивних залоз, які незначні, скільки гармонізація їх функцій, вірніше зменшення міри дизгармонії. Математичним виразом відзначених сприятливих змін, як нами вперше показано [205], є дальше посилення скорельованості між параметрами клубочкової зони кори наднирників і щитовидної залози, екскрецією мінералокортикоїдів і андрогенів, а також формування кореляції між 17-ОКС і T_4 та 17-ОКС і 17-КС.

Таблиця 9. 3

Вплив бальнеотерапії на загальні адаптаційні реакції організму (ЗАРО)

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	ПА НРР (1,3)	Р Ф	0 0	40,0 1,369*	30,0 1,159*	60,0 1,772*	30,0 1,159*#	70,0 1,982*	70,0 1,982*
2.	Переактивація (1,7)	Р Ф	0 0	15,0 0,795*	2,5 0,318#	25,0 1,047*	20,0 0,927*	20,0 0,927*	10,0 0,644
3.	Т НРР (2,1)	Р Ф	0 0	7,5 0,555*	5,0 0,451*	5,0 0,451	15,0 0,795*	10,0 0,644*	0 0
4.	СА НРР (2,7)	Р Ф	0 0	20,0 0,927*	30,0 1,159*	5,0 0,451	15,0 0,795*	0 0	0 0
5.	Стрес (3,4)	Р Ф	0 0	0 0	0 0	5,0 0,451	0 0	0 0	0 0
6.	Т ВРР (4,3)	Р Ф	20,0 0,925	0 0*	2,5 0,318*	0 0*	0 0*	0 0*	0 0*
7.	ПА ВРР (5,5)	Р Ф	65,0 1,793	15,0 0,795*	17,5 0,863*	0 0	20,0 0,927*#	0 0	20,0 0,927*#
8.	СА ВРР (7)	Р Ф	15,0 0,795	2,5 0,318*	12,5 0,723	0 0*	0 0*	0 0*	0 0*
9.	Груповий ІАП, од. ГКУ	X m	5,49 0,15	2,47 0,26*	3,29 0,32*#	1,61 0,12*	2,55 0,36*#	1,46 0,09*	2,19 0,56*

Примітки: 1. Приведено частоти в % (Р) та в рад (Ф):

$$\varphi = 2\arcsin(P/100)^{0,5}$$

2. Індекс адаптації Поповича (ІАП) для групи та його похибка приведені у од. ГКУ (Гаркаві-Квакіної-Уколові)

Разом з тим, слід відзначити, що попри сприятливі зміни, повної нормалізації стану адаптації, судячи за ІАП, досягти не вдається. Такий стан речей можна пояснити глибокими порушеннями регуляторних гомеостатичних механізмів (реактивності) осіб спостережуваного контингенту і/або недостатньо сильними адаптогенними властивостями застосованих бальнеочинників.

На користь першого припущення свідчать результати спостережень за школярами, мешканцями радіаційно забруднених теренів [94,158]. Показано, що під впливом стандартного бальнеотерапевтичного комплексу середньогрупові ІАП зростають від 2,19 до 3,33; від 2,18 до 3,71; від 1,91 до 2,91; від 1,95 до 3,33, тобто нормалізуються в більшій мірі.

9.2. Метаболічний супровід загальних адаптаційних реакцій

В світлі виявленої Чебаненко Л.О. [612] зумовленості параметрів орального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) балансом гіпер- і гіпоглікемізуючих нейро-ендокринних факторів, цілком доречним видається використання ОГТТ в якості додаткового вельми інформативного індикатора динаміки стану адаптації.

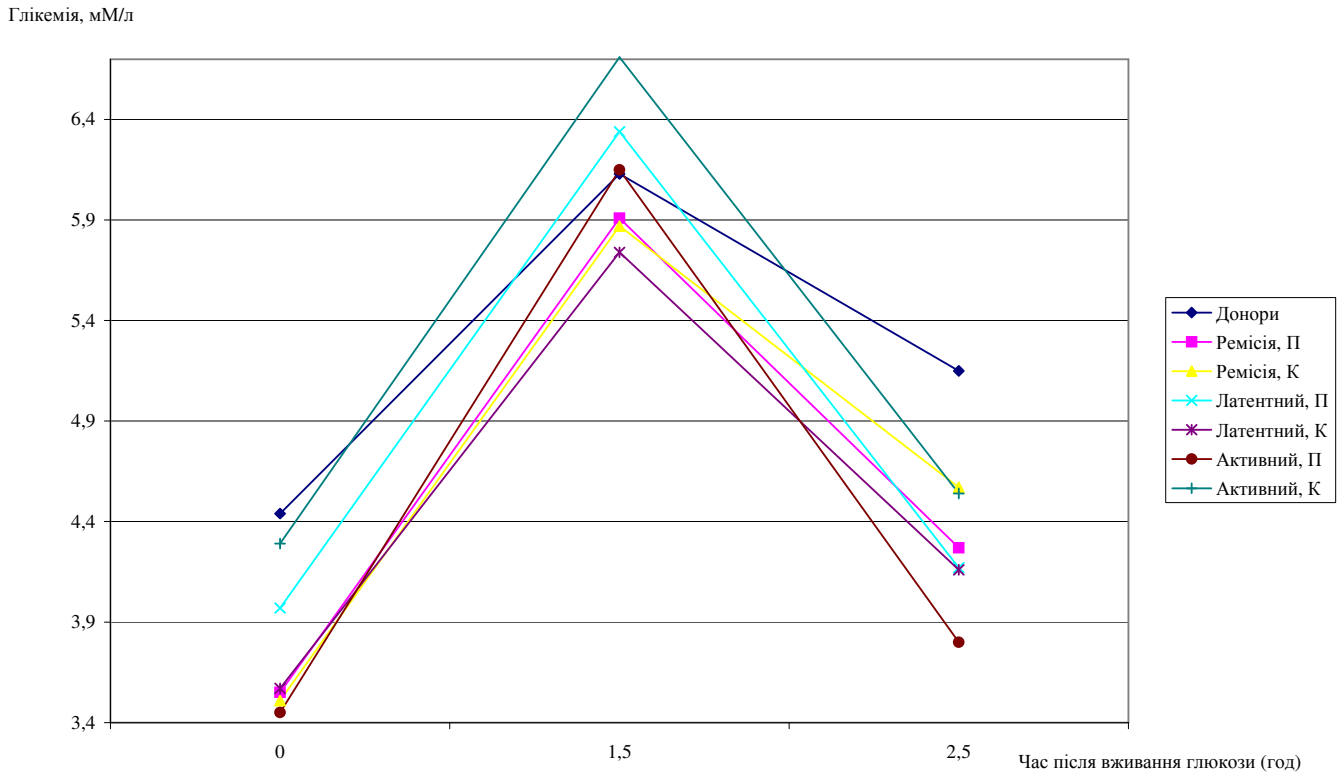
Як вже відзначалося, для обстеженого контингенту характерні глікемічні криві (рис. 9.1), принципово подібні до таких у школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів [612].

Таблиця 9.4

Вплив бальнеотерапії на параметри орального глюкозо-толерантного тесту (ОГТТ)

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Глікемія натще, мМ/л	X m	4,44 0,16	3,55 0,05*	3,51 0,03*	3,97 0,24	3,57 0,06*	3,45 0,13*	4,29 0,39#
2.	Глікемія ч/з 1,5 год, мМ/л	X m	6,13 0,19	5,91 0,11	5,87 0,16	6,34 0,25	5,74 0,12#	6,15 0,24	6,71 0,40
3.	Глікемія ч/з 2,5 год, мМ/л	X m	5,15 0,25	4,27 0,14*	4,57 0,16	4,17 0,24*	4,16 0,15*	3,80 0,24*	4,54 0,43#
4.	Реакція ч/з 1,5 год, %	X m	138,0 3,6	166,5 3,1*	167,6 4,4*	163,9 4,7*	160,9 3,0*	178,8 4,7*	160,3 7,4*#
5.	Реакція ч/з 2,5 год, %	X m	116,0 5,3	120,3 4,2	130,2 4,5*	106,6 3,3	116,5 4,4	110,1 5,8	106,3 4,4
6.	Індекс ОГТТ ₃	X	1	0,861*	0,876*	0,908	0,847*	0,831*	0,977

Рис. 9.1. Вплив бальнеотерапії на криві орального глюкозотолерантного тесту



В цілому індекс ОГТТ відображує зміщення балансу нейро-ендокринних глюкозотропних факторів в бік гіпоглікемії, максимально виражене у хворих в активній фазі, мінімально – в латентній. Виявлена інверсна кореляція між ІАП та гіперглікемічною реакцією через 1,5 год (-0,40) і 2,5 год (-0,58).

Бальнеотерапія вірогідно зменшує вираженість базальної гіпоглікемії лише у хворих в активній фазі, зменшує початково нормальну ранню гіперглікемію у хворих в латентній фазі, нормалізує початково прискорену реституцію гіперглікемії у хворих в фазі ремісії та активного процесу. Таке розмаїття глюкотропних бальнеоефектів можна пов'язати із розмаїттям впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець як на ендокринні залози, так і вегетативну нервову і гастро-ентеро-панкреатичну системи, що показано в наших попередніх роботах [71,410] та роботах наших колег [19,119].

Ліпідний обмін, як і вуглеводний, теж підлеглий гормональним регуляторним впливам, тому аналіз його параметрів може дати додаткову інформацію про функціональний стан адаптивних залоз (табл. 9.5).

Таблиця 9.5

Вплив бальнеотерапії на показники ліпідного обміну

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Загальні ліпіди, г/л	X _m	5,75 0,27	6,74 0,20*	6,22 0,16#	6,55 0,31	6,87 0,40*	6,92 0,52*	6,98 0,42*
2.	Заг.холестерин, мМ/л	X _m	5,20 0,22	4,68 0,16	4,36 0,15*	4,68 0,17	4,80 0,22	4,62 0,22	4,67 0,20
3.	Холестерин α-ЛП, мМ/л	X _m	1,30 0,07	1,40 0,06	1,26 0,05	1,45 0,06	1,53 0,09*	1,45 0,10	1,48 0,07
4.	Холестерин β-ЛП, мМ/л	X _m	3,90 0,16	3,28 0,11*	3,10 0,11*	3,23 0,12*	3,27 0,15*	3,17 0,15*	3,19 0,14*
5.	Коефіцієнт атерогенності	X _m	3,05 0,15	2,47 0,15*	2,52 0,14*	2,40 0,23*	2,24 0,15*	2,24 0,19*	2,24 0,20*

Виявлені початкові відхилення у ліпідному спектрі ліквідаторів можна інтерпретувати як прояв порушення естроген/тестостеронового балансу в бік естрогенізації. З цих позицій тенденцію до змін у осіб першої групи можна розцінити як сприятливу, на відміну від такої в другій групі.

Іншою стороною ліпідного обміну є ліпопероксидація (табл. 9.6). Нами констатовано чітку тенденцію до підвищення початкової активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази, що поєднується із зниженням вмісту в сироватці первинних – дієнові кон'югати (ДК) і вторинних – малоновий диальдегід (МДА) продуктів перекисного окислення ліпідів. Антиоксидантний індекс (АОІ), обчислений за модифікованою нами [5,602] формулою:

$$AOI = (СОД * Каталаза / МДА * ДК)^{0,25}$$

виявився в тій чи іншій мірі підвищеним.

Таблиця 9.6

Вплив бальнеотерапії на параметри ліпопероксидації

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	СОД, од./мл	X m	62,0 3,9	67,1 2,9	72,5 3,0*	65,6 4,9	68,6 4,6	65,3 5,8	69,7 4,7
2.	Каталаза, нМ/мл*год	X m	125 13	160 11*	154 9	131 13	153 14	121 15	158 16
3.	МДА, нМ/мл	X m	77,5 6	72 4	85 4#	64 3*	71 6	70 9	63 7
4.	ДК, E ²³² /мл	X m	1,90 0,12	1,60 0,08*	1,67 0,08	1,54 0,08*	1,57 0,13	1,52 0,11*	1,48 0,10*
5.	АОІ, од.	X m	2,69 0,15	3,18 0,09*	2,94 0,06#	3,04 0,15	3,28 0,16*	3,08 0,23	3,40 0,09*

Стосовно антиоксидантних ферментів наші дані узгоджуються з результатами Бажан К.В. [46], яка теж констатувала підвищення активності СОД в різних групах ліквідаторів на 61-25%, а каталазного індексу – на 35-14%. Разом з тим, стосовно продуктів ліпопероксидації автором виявлено, на відміну від нас, перевищення норми: ДК - на 24-50%; МДА - на 63-110%.

Позаяк Бажан К.В. пояснює активацію процесів ліпопероксидації тривалою гіперкортизолемією, ніяких суперечностей між нашими даними ми не вбачаємо, адже в наших спостереженнях мав місце відчутний гіпокортицизм. Нагадаємо, що саме в такому напрямку – від гіперфункції до гіпофункції стресреалізуючих систем іде еволюція ендокринного статусу ліквідаторів [55-60,362].

Бальнеотерапія сприяє у хворих дальшій тенденції до приросту активності антиоксидантних ферментів, при цьому вміст продуктів ліпопероксидації у випадках активного процесу проявляє тенденцію до зниження, натомість у випадках латентного запалення чи його ремісії – до зростання.

Кореляційний аналіз, проведений нами в окремому дослідженні [602], показує наявність тісних зв'язків як МДА (r=0,88), так і СОД (r=0,79) із індексом бактерицидності (ІБЦ) нейтрофілів, а коефіцієнт сукупної кореляції останнього із МДА і СОД складає 0,965, тобто обидва параметри ліпопероксидації сумісно детермінують величину ІБЦ на 93%.

Виявлені зв'язки узгоджуються із класичними уявленнями [537,577,645,674] про центральну роль у бактерицидності фагоцитів активних форм кисню, маркерами яких є продукти ліпопероксидації. При цьому пошкодження ліпідів мембран та ДНК бактерій здійснюється супероксид-аніон-радикалом per se або похідними від нього іншими активними формами кисню – пероксидом водню, гідроксил-радикалом і синглетним киснем. Порушення генерації супероксид-аніон-радикалів супроводжується ослабленням бактерицидності. З другого боку, до аналогічного наслідку призводить надмірна дисмутація цих радикалів під впливом СОД, що й спостерігається у даного контингенту при первинному обстеженні. Проте за умов надлишку супероксид-аніон-радикалів продукт їх дисмутації – пероксид водню – реагує з іншими супероксид-аніон-радикалами з утворенням гідроксил-радикалу і синглетного кисню (реакція Габер-Вейса).

Виходячи з цих позицій, і згрупувавши показники, ми припускаємо, що у осіб з мінімальним ІБЦ (40% норми) має місце мінімальна генерація нейтрофілами активних форм кисню, відображенням чого є мінімальний вміст в сироватці МДА (66% норми). Надалі прогресуюче підвищення ІБЦ (до 49-69% норми) зумовлене посиленням продукції гідроксил-радикалу і синглетного кисню за рахунок пероксиду водню, концентрація якого, в свою чергу, зростає внаслідок посилення дисмутації супероксид-аніон-радикалів підвищеною активністю СОД, як це спостерігається під впливом бальнеотерапії.

Існує припущення [232], що одним із механізмів підвищення активності СОД може бути індукція її синтезу стероїдними гормонами.

Наша зацікавленість параметрами білкового обміну у ліквідаторів, відображеними на табл. 9.7, зумовлена кількома обставинами. Відомо, що імуноглобуліни знаходяться, в основному, у фракції γ-глобулінів, тому видається цілком закономірним виявлене нами зниження у даного контингенту вмісту IgG сироватки, як і ослаблення фагоцитарної ланки імунітету внаслідок зменшення опсонізуючої дії IgG.

Своєю чергою, цілком логічно прогнозувати, на основі позитивної динаміки гіпогаммаглобулінемії під

впливом бальнеотерапії, зменшення дефіциту IgG, найвідчутніше у хворих на активний пієлонефрит. Рівень γ -глобулінів корелює із ІАП ($r=0,57$), так що підвищення його можна розглядати в якості ще одного із проявів адаптогенного ефекту бальнеотерапії.

Таблиця 9.7

Вплив бальнеотерапії на параметри білкового обміну

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Загальний білок, г/л	X m	75,0 1,5	75,5 1,2	78,2 1,1	73,2 1,1	74,4 1,5	70,4 1,5*	72,9 2,0
2.	Альбуміни, г/л	X m	41,9 1,6	38,2 1,0	39,1 0,9	37,6 1,7	39,4 1,6	40,5 1,3	35,1 3,0
3.	Глобуліни, г/л	X m	33,2 1,5	37,1 1,0*	39,4 0,9*	35,6 1,7	35,0 1,2	29,9 1,4	37,7 2,7#
4.	α_1 -глобуліни, г/л	X m	2,93 0,14	5,71 0,16*	6,04 0,20*	5,69 0,38*	5,20 0,20*	5,78 0,38*	5,78 0,43*
5.	α_1 -глобуліни, %	X m	3,9 0,2	7,7 0,2*	7,7 0,3*	7,8 0,5*	7,3 0,3*	8,3 0,6*	8,1 0,6*
6.	α_2 -глобуліни, г/л	X m	6,60 0,29	8,93 0,28*	9,77 0,31*#	8,19 0,40*	8,53 0,30*	7,74 0,21*	9,06 0,60*#
7.	α_2 -глобуліни, %	X m	8,8 0,35	12,0 0,3*	12,4 0,3*	11,2 0,6*	11,9 0,4*	11,0 0,3*	12,7 0,8*
8.	β -глобуліни, г/л	X m	9,75 0,57	10,55 0,44	10,90 0,35	11,12 0,56	10,44 0,60	8,65 0,51	11,21 0,84#
9.	β -глобуліни, %	X m	13,0 0,6	14,1 0,5	13,8 0,3	15,2 0,7	14,6 0,8	12,3 0,7	15,6 0,9#
10.	γ -глобуліни, г/л	X m	13,88 1,08	12,58 0,60	14,80 0,45#	12,97 0,94	11,14 0,86	8,08 1,07*	13,63 1,23#
11.	γ -глобуліни, %	X m	18,5 1,3	16,75 0,7	18,7 0,45#	17,7 1,3	15,5 1,1	11,4 1,5*	19,0 1,5#
12.	Сіалові кислоти, од.	X m	0,14 0,005	0,17 0,005*	0,16 0,005*	0,17 0,01*	0,16 0,005*	0,17 0,01*	0,15 0,01
13.	CRP, од.	X m	0	0,79 0,15*	0,78 0,14*	0,84 0,28*	0,65 0,22*	1,10 0,31*	0,30 0,15#
14.	ЗАПА, г/л	X m	2,08 0,08	2,24 0,04	2,26 0,04	2,52 0,08*	2,25 0,05#	2,67 0,11*	2,23 0,11#
15.	ППРА, нкат/л	X m	4,67 0,18	4,90 0,05	4,91 0,05	5,37 0,15*	4,91 0,07#	5,67 0,26*	4,94 0,15#

До складу β -глобулінів входить компонент C_3 комплемента, тому цілком закономірним вбачається виявлена кореляція їх рівня з ІАП ($r=0,53$), що теж актуально для хворих у активній фазі запального процесу.

Ще тісніша ($r=0,69$) кореляція між ІАП та вмістом α_2 -глобулінів. Відомо, що в складі α_1 -глобулінів знаходиться, окрім С-реактивного протеїну (CRP) з властивостями опсоніна і церулоплазміну із властивостями антиоксиданта, α_1 -інгібітор протеїназ, складаючи біля 2/3 маси фракції, а в складі α_2 -глобулінів - антипротеаза α_2 -макроглобулін (біля 1/3 маси фракції) [81,110,151]. Тому цілком прогнозованим було виявлене нами вперше серед осіб даного контингенту підвищення загальної антипротеазної активності (ЗАПА) сироватки, найбільш виражене в активній фазі пієлонефриту (+28%), менше - при латентному процесі (+21%), тоді як в фазі ремісії запального процесу чи його відсутності констатована лише тенденція до підвищення ЗАПА. Підвищення ЗАПА поєднується із підвищенням початкової протамінрозщеплюючої активності (ППРА). Це зумовлено тим, що в комплексі із α_2 -макроглобуліном протеїназа зберігає активність стосовно низькомолекулярного протаміну, на відміну від втрати її стосовно високомолекулярних білків [81]. Аналогічні, в принципі, результати отримали Клименко В.И. і Любарєв Т.Ф. [258], обстеживши ліквідаторів, хворих на хронічний гастрит і персистуючий гепатит: підвищення ЗАПА на 85-110% поєднувалося із підвищенням ППРА на 75-115%.

Позаяк одним із ранніх післярадіаційних порушень метаболізму є активація протеолітичних систем організму в поєднанні із зниженням рівня антипротеаз [81], можна припустити, що у віддалений період у опромінених ліквідаторів в якості компенсаторно-захисної реакції розвивається гіперпродукція антипротеаз та знижується протеолітична активність плазми. В світлі концепції про вирішальну роль такого зсуву у виникненні білкової матриці ниркового конкремента [199] стає зрозумілим принаймі один із механізмів патогенезу у обстеженого контингенту уролітіазу, поряд із зумовленим стресом підвищенням концентрації в сечі літогенних субстанцій і зниженням - літолітичних [657,658].

Відомо, що антипротеази контролюють протеїназозалежні реакції, які беруть участь у імунних процесах. Наслідком підвищення ЗАПА є пригнічення "оксидативного вибуху" мікрофагів, природної кіллерної активності і антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності, реакції лімфоцитів на мітогени, лектини, антигени і лімфокіни, гальмування синтезу і вивільнення останніх, зниження вмісту і активності Т-лімфоцитів, зміна їх субпопуляційного складу, дисфункція В-лімфоцитів [81,110,151].

Сприятлива динаміка ЗАПА є метаболічною основою імуномодулюючого ефекту бальнеотерапії.

Отже, наслідком адаптогенної дії бальнеочинників курорту Трускавець є зменшення вираженості дизгармонії у функціонуванні головних адаптивних систем, тобто пом'якшення дезадаптозу, що супроводжується сприятливими змінами метаболічних процесів, пов'язаних з діяльністю захисних систем.

РОЗДІЛ 10

ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУРОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ

Перші прямі свідчення про імунотропну дію води Нафтуся містяться у монографії Есипенко Б.Е. [196]. Було показано, що 6-денний курс напоювання щурів підвищує вміст в сироватці β -глобулінів на 35%, γ -глобулінів – на 28%, в той час як приріст α -глобулінів складав лише 3%, загального білка – 22%. Ще відчутніше стимулююча дія Нафтусі на синтез імуноглобулінів та комплемента проявляється впродовж наступних 6 днів курсу: вміст β -глобулінів зростає на 51%, γ -глобулінів – на 73%, натомість α -глобулінів – лише 6%, загального білка – на 7,5%, що поєднується із зниженням на 16,5% рівня альбумінів. Отже, має місце селективна дія Нафтусі на ті білкові фракції, в складі яких містяться комплемент та імуноглобуліни. На жаль, ні автор, ні інші дослідники впродовж наступного десятиліття не надали цьому факту належної уваги. Це можна пояснити домінуванням в ці часи концепції про зумовленість лікувальної дії Нафтусі у хворих на хронічний піелонефрит та уролітіаз її діуретичним і салуретичним ефектами [15,22,196,518,604].

Інші прояви імунотропної дії Нафтусі у щурів були виявлені в 1989 р. випадково, в рамках дослідження її трофічних ефектів на органи травлення (цит. за [234]). Констатувавши очікуване збільшення у щурів після 4-тижневого вживання Нафтусі маси печінки на 16%, кишківника – на 10%, нирок – на 12%, автори несподівано виявили, що в найбільшій мірі (на 44%) зростає за даних умов маса селезінки. Цей факт насторожив дослідників на думку про імунотропну дію Нафтусі. В наступному, вже цілеспрямованому експерименті Поповича І.Л. та ін. [234], із напоюванням щурів водою Нафтуся (15 мл/кг, 3 тижні), поряд із підтвердженням виявленого раніше факту збільшення маси селезінки на 41%, було вперше виявлено зростання відносного (на 15%) і, особливо, абсолютного (на 42%) вмісту нейтрофілів, їх фагоцитарної активності (на 60%), фагоцитарної ємності нейтрофілів крові (на 127%), їх здатності поглинати часточки латекса (на 100%). В спеціальній серії дослідів було показано, що здатність води Нафтуся підвищувати фагоцитарну активність відтворюється її гідрофобними органічними речовинами, натомість гідрофільні органічні речовини навіть дещо знижують її.

Маса тимуса, вміст в крові лімфоцитів і моноцитів за даних умов не змінювалися, проявляючи все ж тенденцію до зниження, що асоціюється із збільшенням маси наднирників на 45%.

Приблизно в цей же період появилась публікація Хохлова С.Б. [552], яку ми вважаємо пріоритетною стосовно клінічного дослідження імунотропної дії бальнеотерапії на курорті Трускавець. Природно, що вона стосувалася 20 хворих на хронічний калькульозний піелонефрит. Виходячи із наявних на цей час скромних методичних можливостей, автор виявив, що після курсу бальнеотерапії на тлі відсутності суттєвих змін початково нормальних показників лейкоцитозу, абсолютного і відносного лімфоцитозу, суттєво знижений вміст Е-РУЛ проявляє тенденцію до зростання. Початково нормальний вміст IgG зростав, натомість вираженість гіперімуноглобулінемії А і М зменшувалася. Автор дійшов висновку, що комплексна бальнеотерапія на курорті Трускавець призводить до “тенденції до нормалізації кількості Т-лімфоцитів і наближення імуноглобулінів всіх класів до середніх величин здорових, що стало наслідком зменшення антигенної стимуляції”. Останнє, в свою чергу, на думку автора, зумовлене ліквідацією або стиханням запального процесу в нирках. Виявлене в ряді випадків подальше підвищення імунних показників автор трактує як вказівку на “активацію неспецифічних захисних сил організму на фоні затихаючого інфекційного процесу”.

В 1994 р. появилась публікація Райнигера О.С. і др. [437], в якій було відзначено, що у хворих на хронічний піелонефрит бальнеотерапія на курорті Трускавець спричиняє збільшення кількості Т-гелперів та середнього рівня імуноглобулінів. На жаль, автори не приводять жодної цифри.

На цій же конференції були оприлюднені результати пріоритетних спостережень Аксентийчук М.И. і др. [10] за динамікою імунологічних показників у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з хронічною патологією органів травлення (68%) та сечовиділення (32%). Автори не зареєстрували вірогідних змін вмісту Е-РУЛ у хворих з початково нормальним їх рівнем, натомість у випадках Т-лімфопенії (30-37%) констатовано стимулювальний ефект у більшості хворих (підвищення в середньому до $52,8 \pm 3,4\%$). Рівень IgM і IgA, початково знижений відповідно у 22,2% і 12% хворих, проявляв теж тенденцію до підвищення. Натомість зміни концентрацій IgG відбувалися за “законом початкового рівня”: початково знижений рівень вірогідно підвищувався від $5,2 \pm 0,5$ до $11,6 \pm 0,7$ г/л, натомість початково підвищений (у 45%) знижувався від $24,9 \pm 0,6$ до $16,7 \pm 0,9$ г/л. У хворих із підвищеним рівнем ЦІК відзначено його зниження від 145 ± 8 до 108 ± 6 од., натомість за умов нормального початкового рівня динаміки не було виявлено.

В монографії Алексеева О.І та ін. [22] викладено результати досліджень впливу бальнеотерапії на імунний статус ліквідаторів з патологією органів травлення і сечовиділення, проведених на тому ж методичному рівні. Показано, що в процесі лікування мало місце підвищення зниженого середнього рівня Е-РУЛ до норми – від $26,8 \pm 1,2$ до $35,4 \pm 1,7\%$, тоді як у випадках початково нормального рівня Т-лімфоцитів вірогідних змін не зареєстровано. При цьому вірогідно збільшився вміст Т-гелперів (від $29,1 \pm 1,8$ до $40,1 \pm 1,6\%$), тоді як вміст Т-супресорів практично не змінився ($17,7 \pm 1,3$ і $19,1 \pm 1,0\%$ відповідно напочатку і наприкінці лікування). Не було виявлено авторами і динаміки IgA і IgM, тоді як вміст IgG змінювався за “законом початкового рівня”: у осіб із гіпоглобулінемією G констатовано підвищення від $5,2 \pm 0,5$ до $11,6 \pm 0,9$ г/л, натомість у випадках гіперімуноглобулінемії G – зниження від $24,9 \pm 0,6$ до $16,7 \pm 0,9$ г/л. Рівень ЦІК проявляв тенденцію до зниження в різних групах ліквідаторів відповідно від $145 \pm 7,8$ до 117 ± 6 од. та від 157 ± 7 до 137 ± 5 од.

В іншій монографії Алексєєва О.І. та ін. [5] оцінка імунного статусу була проведена на дещо вищому рівні: поряд із параметрами Т- і В-ланок визначалися окремі показники фагоцитозу і неспецифічного захисту. Окрім того, спостережуваний контингент було розширено за рахунок школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів. Виявлено, що імунний статус останніх реагує на бальнеотерапію за “законом початкового рівня”. Так, відносний вміст лімфоцитів у школярів із початковим діапазоном 18-36% зростав пересічно на $5,2 \pm 1,6\%$, натомість лімфоцитоз (37-52%) зменшувався на $7,7 \pm 1,8\%$. Рівень Т-лімфоцитів за початкового діапазону 36-53% зростав на $11,8 \pm 1,3\%$, тоді як у дітей з нормальними чи підвищеними показниками (54-74%) – закономірно не змінювався ($+1,2 \pm 1,5\%$). Відносний вміст Т-гелперів збільшувався пересічно на $10,0 \pm 2,8\%$, натомість Т-супресорів – проявляв тенденцію до зниження на $4,2 \pm 2,9\%$. Знижені концентрації імуноглобулінів зростали: IgG – від $3,0-8,8$ г/л на $5,3 \pm 1,8$ г/л, IgA – від $0,2-0,75$ г/л на $0,72 \pm 0,33$ г/л, IgM – від $0,5-0,8$ г/л на $0,35 \pm 0,12$ г/л, натомість нормальні не змінювалися. Вперше було виявлено, що знижена активність лізоциму слини підвищується пересічно на $10,2 \pm 4,2\%$, фагоцитарний індекс нейтрофілів крові – на $12,4 \pm 0,3\%$, їх фагоцитарне число – на $2,5 \pm 0,3$ мікроба/фагоцит. Натомість у ліквідаторів підвищення активності лізоциму слини на $13,4 \pm 4,8\%$ поєднувалося із відсутністю динаміки активності і інтенсивності фагоцитозу.

Ціла низка повідомлень, які стосуються дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів, а також жінок з гіперплазією щитовидної залози, опублікована Саранчею С.М. та ін. [467-476], Грінченком Б.В. та ін. [153-163], Бульбою А.Я. [86, 91-93]. Проте застосований в цих дослідженнях набір тестів теж явно недостатній для адекватної оцінки стану імунітету та його динаміки. І лише в останній роботі [94], виконаній паралельно з нашими дослідженнями, було застосовано розширений арсенал методик, а також розроблений нами метод інтегральної оцінки ланок імунітету. Авторами, передовсім, продемонстровано, що характер і вираженість ефектів стандартного бальнеотерапевтичного комплексу як на окремі імунні параметри, так і ланки імунітету мають свої особливості, зумовлені початковим станом імунного статусу.

Зокрема, у школярів із помірною імунодисфункцією за типом відносної гіперсупресії при нормальному стані В-ланки та пригніченні фагоцитарної ланки індекс D_9 Т-ланки зростав від $-1,514$ до $-0,810$ (на 46%), індекс D_6 В-ланки – від $-1,086$ до $-0,547$ (на 50%), на 53% зменшувався індекс 0-лімфоцитів, що з врахуванням підвищення на 23% індексу вмісту загальних лімфоцитів дає зменшення вираженості інтегрального індекса D_{19} пригнічення Т- і В-ланок від $-1,407$ до $-0,762$ (на 46%). Індекс D_{12} пригнічення фагоцитарної ланки під впливом бальнеотерапії зменшувався при цьому на 77% (від $-2,089$ до $-0,488$).

У іншій групі школярів при первинному обстеженні авторами була констатована слабовиражена імунодисфункція за типом активації В-ланки при збереженні гелперно-супресорного балансу в поєднанні із пригніченням фагоцитарної ланки. За даних початкових умов ефекти бальнеотерапії виявилися неоднозначними. Так, незначне пригнічення Т-ланки поглиблювалося (від $-0,532$ до $-0,868$), збільшився індекс 0-лімфоцитів (від $0,797$ до $1,056$), активація В-ланки реверсувалася у її пригнічення (від $0,321$ до $-0,511$), натомість міра пригнічення фагоцитарної ланки суттєво зменшилася (від $-1,637$ до $-0,713$). Саме тут доречно привести застереження Середюка Н.М. [492] про те, що хворим на хронічний гепатит з гіперреактивним станом В-системи імунітету внутрішнє призначення моршинської мінеральної води протипоказане з огляду на можливість трансформації хронічного персистуючого гепатиту в автоімунний.

У школярів третьої групи Бульба А.Я. і Саранча С.М. [94] при поступленні констатували помірну імунодисфункцію за типом абсолютної гіперсупресії з пригніченням В- і фагоцитарної ланки. Під впливом бальнеотерапії відбулася суттєва трансформація гелперно-супресорного балансу: надмірне збільшення відносного вмісту гелперів (від 75,5% до 110,2% норми) в поєднанні із протилежною динамікою супресорів (від 108,8% до 79,8%), так що ІРІ трансформувалася із зниженого (82,5% норми) у підвищений (147,9% норми). Відповідно відбулася і трансформація інтегрального індексу D_9 Т-ланки: від $-1,237$ до $+0,972$, за рахунок, на думку авторів, трансформації 0-лімфоцитів у Т-гелпери, з чим ми погоджуємось. Описані зміни супроводжувалися цілковитою ліквідацією дефіциту В-ланки (від $-0,678$ до $-0,321$) та фагоцитарної ланки (від $-1,664$ до $-0,506$).

В руслі нашого викладу значний інтерес викликають результати дослідження Яременком М.С. та ін. [639] імуноотропної дії анаеробно консервованої води Нафтуса Збручанського і Трускавецького родовищ при монотерапії хворих гастроентерологічного профілю. За твердженням авторів, клінічне покращення супроводжується вірогідним збільшенням відносного та абсолютного вмісту всієї популяції $CD3^+$ -лімфоцитів, а також їх активної субпопуляції, субпопуляцій $CD4^+$ - та $CD8^+$ -клітин, що в цілому призводило до усунення реверсії гелперно-супресорного співвідношення і відновлення імунорегуляторного індексу. Стосовно гуморальної ланки імунітету авторами констатовано редукцію В-лімфоцитозу і підвищення рівня антитіл класів IgG та IgA в сироватці та sIgA в слині та жовчі. При цьому вірогідно знизився абсолютний вміст недиференційованих 0-лімфоцитів та зник пул D-лімфоцитів, які у здорових не виявляються. Було виявлено також зниження на 50% вмісту ЦІК середнього розміру, що автори пов'язують із активацією макрофагальної ланки імунітету. На жаль, на 4-х сторінках цієї статті не приведено жодної (?) цифри, що нівелює її інформативність.

На цьому тлі вигідно відрізняються опубліковані в цьому ж році Шерстюк П.Я. [621] результати дослідження динаміки імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання біліарної системи при лікуванні їх на курорті Сатанів мінеральною водою типу Нафтуса Збручанського родовища. Як можна судити із приведеного авторами цифрового матеріалу, у осіб із початково пониженою реактивністю Т- і В-систем імунітету

бальнеотерапія викликала лише тенденцію до нормалізації більшості параметрів. Зокрема, обчислений нами I_D відносного вмісту Е-РУК зростає від 0,665 до 0,85, абсолютного – від 0,81 до 0,90; I_D РБТЛ з ФГА – від 0,65 до 0,70; I_D відносного вмісту ЕАС-РУК – від 0,88 до 0,945; концентрації IgA – від 0,70 до 0,79, натомість гіперімунोगлобулінемія G зменшувалася від 1,28 до 1,22; реакція зв'язування комплемента – від 1,94 до 1,46 за відсутності динаміки початково нормальних I_D абсолютного вмісту В-клітин та IgM. Не виявлено динаміки параметрів у осіб із початково нормальною імунологічною реактивністю, за винятком росту IgA (від 1,05 до 1,19) та редукції гіперімунोगлобулінемії M (від 1,29 до 1,02) та G (від 1,37 до 1,29) і рівня ЦІК. У хворих із імунодисфункцією (поєднанням гіпореактивності Т-системи із гіперреактивністю В-системи) проявлявся імунорегуляторний ефект: параметри першої зростали, другої – знижувалися. Зокрема I_D Е-РУК – від 0,75 до 0,84 та від 0,98; РБТЛ з ФГА – від 0,72 до 0,81; ЕАС-РУК – від 1,33 до 1,10 та від 1,57 до 1,33; IgM – від 1,77 до 1,11; IgG – від 1,74 до 1,39; РЗК – від 8,8 до 5,7 при відсутності динаміки нормального рівня IgA. Автор, відзначивши в цілому сприятливу імуномодуючу дію бальнеотерапії, зовсім не схильний переоцінювати її ефективність і приходить до висновку про необхідність включати в санаторно-лікувальний комплекс імуностимулюючі препарати, з чим нам важко не погодитись.

Дані Ракші-Слюсарєвої О.А. [439] свідчать про можливість застосування консервованої Збручанської Нафтусі в якості нового імунокоректора для екокризових регіонів, зокрема Донбасу. Задекларований висновок автора ґрунтується на результатах дослідження впливу 3-тижневого вживання цієї води на показники імунітету “умовно здорових” медичних працівників, але із симптомами хронічної втоми і імунодисфункції. Із представленого матеріалу випливає, що I_D абсолютного вмісту $CD3^+$ -клітин зростає від 0,72 до 0,91; $CD4^+$ – від 0,60 до 0,86; $CD8^+$ – від 0,77 до 0,97; $CD22^+$ – від 0,82 до 0,94; IgG – від 0,56 до 0,83; IgM – від 0,58 до 0,84 за відсутності динаміки IgA (1,03 і 0,94) та фагоцитарної активності нейтрофілів (0,73 і 0,79). Натомість I_D підвищених показників знижується: ЦІК – від 1,46 до 0,89; НСТТ – від 1,43 до 1,17. Описані сприятливі зміни поєднуються із нормалізацією цитотоксичності плазми (за парамеційним тестом), патологічних цитоморфологічних показників лейкоцитів, гемограми.

Яременком М.С. та ін. [640] вперше була продемонстрована імунотропна дія води Нафтуся Збручанського родовища *in vitro* в тесті “активного” Е-розеткоутворення. Згідно з їх даними, за присутності води Нафтуся в середовищі інкубації лімфоцитів людини в розведенні 1:6 – 1:3 кількість Еа-РУЛ зростає в середньому на 90%. Консервована в анаеробних умовах Нафтуса св. 1-НО Трускавецького родовища підвищує активність Т-лімфоцитів на 24-37%, а св. 17-НО – на 31-81%.

Експерименти, проведені за тією ж методикою Зав'яловою О.Р. та ін. [202] із нативною Нафтусею св. 1-НО, 21-Н, 8-НО і 22-Н Трускавецького родовища через 1, 3 і 5 год після відбору і аеробного зберігання, показали її здатність не лише активувати, а й гальмувати “активне” розеткоутворення, що повніше узгоджується як із клініко-імунологічними спостереженнями, так і з існуючою концепцією про одночасну присутність в складі Нафтусі активаторів та інгібіторів низки ферментів і процесів, співвідношення між якими підлегле різним впливам [29,30,34,638].

Отже, нашим дослідженням передували або супутничали роботи наших колег, дотичні до проблеми тим чи іншим чином. Переходимо до викладу власних даних.

10.1. Фагоцитарна ланка імунітету

Нами вперше з достатньою повнотою і глибиною проведено порівняльне дослідження ефективності реабілітації фагоцитарної ланки імунітету у ліквідаторів, хворих на калькульозний пієлонефрит в різних фазах процесу. За даними інтегральних індексів, отриманих на основі 12 первинних показників і індексів (табл. 10.1 і 10.2), можна стверджувати наступне.

Глибоке пригнічення функціонального стану мікрофагів, оцінене нами за власною шкалою як недостатність Ша ст., яке мало місце при поступленні у хворих з активним запальним процесом, в результаті бальнеотерапії редукувалося на 74%, піднявшись до межі між Ia і Ib ст.

При цьому найсуттєвіші зміни спостерігалися стосовно спонтанного НСТ-тесту, драматично підвищеного при поступленні, що вкупі із менш вираженими змінами активованого зимозаном НСТ-тесту свідчить за тенденцію до відновлення функціонального резерву кисеньзалежних механізмів бактерицидності. Все ж ступінь завершеності фагоцитозу залишилась без змін, що зумовлено, мабуть, глибокими її порушеннями, натомість інтенсивність (в меншій мірі) і активність (в більшій мірі) фагоцитозу зростала, в основі чого лежить активація експресії рецепторів до C_{3b} -компонента комплемента та Fc-фрагмента IgG на поверхні нейтрофілів.

У хворих, котрі поступали на реабілітацію у фазі латентного процесу, функціональний рівень мікрофагів знаходився на межі між Ia і Ib ст. недостатності, і суттєвого впливу на цю ланку не зареєстровано (приріст 11%). При цьому найсприятливішою до бальнеочинників виявилася інтенсивність фагоцитозу, яка навіть перевищила середній рівень донорів.

На такому ж рівні знаходилася при поступленні функція мікрофагів у ліквідаторів із КПН в ф. ремісії запалення чи його відсутності. Аналогічним (+13%) виявився і стимуляційний ефект бальнеотерапії. Разом з тим, за даних умов в найбільшій мірі відновлювалася завершеність фагоцитозу.

Таблиця 10.1

Вплив бальнеотерапії на показники мікрофагоцитарної ланки імунітету

	Група КПП (n)		Донори (20)	КПП, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПП (20)		Активна фаза КПП (10)	
№	Показник			П	К	П	К	П	К
1.	Лейкоцити, Г/л	X m	6,40 1,80	6,54 0,25	7,16 0,21#	5,81 0,49	5,99 0,36	5,41 0,45	5,51 0,55
2.	Нейтрофіли, %	X m	57,8 1,8	57,4 1,2	60,5 0,8#	55,2 2,0	56,4 2,0	54,4 2,3	53,5 2,0
3.	Мікрофагоцитарний індекс,%	X m	76,1 2,5	61,3 1,4*	61,5 1,1*	60,5 1,7*	61,6 1,8*	46,8 3,4*	59,3 1,6*#
4.	Мікробне число, б/ф	X m	6,1 0,3	7,1 0,3*	6,9 0,2*	6,7 0,3	7,6 0,4*#	5,8 0,5	6,5 0,2
5.	Індекс кіллінгу, %	X m	68,0 4,2	42,7 2,1*	50,4 1,8*#	43,3 2,3*	45,0 2,1*#	40,5 2,9*	40,0 3,7*
6.	C _{3b} R ⁺ -нейтрофіли, %	X m	69,0 1,9	55,8 1,2*	55,7 0,9*	55,0 1,5*	55,9 1,5*	45,5 2,0*	53,8 1,3*#
7.	FcIgGR ⁺ -нейтрофіли, %	X m	82,1 1,6	72,9 0,9*	73,2 0,8*	72,5 1,1*	73,2 1,2*	61,7 3,1*	71,9 1,1*#
8.	Мієлопероксидаза, од.	X m	2,61 0,02	2,45 0,02*	2,45 0,03*	2,44 0,02*	2,45 0,02*	2,29 0,04*	2,43 0,02*#
9.	Лізосомально- катіонний тест,од.	X m	1,67 0,03	1,44 0,02*	1,44 0,01*	1,43 0,02*	1,44 0,03*	1,30 0,02*	1,41 0,02*#
10.	НСТТ спонтанний, %	X m	9,7 1,2	13,2 1,2	11,6 1,1	12,7 1,2	12,4 1,2	35,0 8,8*	12,2 1,2#
11.	НСТТ активований, %	X m	40,0 1,0	38,9 0,5	39,5 0,4	39,1 0,5	39,2 0,4	30,6 3,4*	39,4 0,5#
12.	Бактерицидна здатність нейтрофілів, Г/л	X m	11,7 1,2	7,1 0,5*	9,5 0,6#	5,6 0,6*	6,8 0,5*#	3,2 0,5*	4,4 0,7*#

Таблиця 10.2

Вплив бальнеотерапії на індекси параметрів мікрофагоцитарної ланки імунітету

№	Група КПП (n)		КПП, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПП (20)		Активна фаза КПП (10)	
			П		К		П	
1.	Лейкоцити	I _D d ²	1,022 0,01	1,119 0,16	0,908 0,10	0,936 0,05	0,845 0,27	0,861 0,22
2.	Нейтрофіли	I _D d ²	0,993 0,01	1,047 0,40	0,953 0,40	0,973 0,13	0,940 0,66	0,924 1,06
3.	Мікрофагоцитарний індекс	I _D d ²	0,806 5,39	0,809 5,25	0,796 5,93	0,809 5,20	0,615 21,12	0,866 2,56
4.	Мікробне число	I _D d ²	1,164 0,72	1,131 0,46	1,090 0,22	1,246 1,63	0,951 0,06	1,066 0,12
5.	Індекс кіллінгу	I _D d ²	0,628 1,72	0,741 0,83	0,638 1,63	0,662 1,42	0,596 2,03	0,588 2,11
6.	C _{3b} R ⁺ -нейтрофіли	I _D d ²	0,809 5,98	0,807 6,07	0,798 6,66	0,810 5,89	0,659 18,99	0,780 7,90
7.	FcIgGR ⁺ -нейтрофіли	I _D d ²	0,888 2,05	0,892 1,92	0,883 2,24	0,891 1,94	0,752 10,04	0,875 2,55
8.	Мієлопероксидаза	I _D d ²	0,939 0,61	0,939 0,61	0,935 0,69	0,939 0,61	0,878 2,43	0,928 0,85
9.	Лізосомально-катіонний тест	I _D d ²	0,862 3,10	0,862 3,10	0,856 3,39	0,865 2,98	0,779 7,98	0,843 4,02
10.	НСТТ спонтанний	I _D d ²	1,361 5,73	1,196 1,69	1,313 4,31	1,276 3,35	3,607 299	1,254 2,84
11.	НСТТ активований	I _D d ²	0,972 0,12	0,988 0,03	0,978 0,08	0,981 0,06	0,766 8,94	0,984 0,04
12.	Бактерицидна здатність нейтрофілів	I _D d ²	0,607 0,22	0,812 0,05	0,482 0,38	0,585 0,24	0,276 0,73	0,381 0,54
	В цілому	I ₁₂ D ₁₂	0,854 -1,42	0,907 -1,24	0,823 -1,46	0,858 -1,30	0,648 -5,57	0,800 -1,43

Як видно із табл. 10.3 і 10.4, пересічна активність макрофагів в усіх групах при поступленні перевищувала середній рівень донорів, що слід розцінити як компенсаторну реакцію на знижену активність мікрофагів.

Таблиця 10.3

Вплив бальнеотерапії на показники неспецифічного захисту і макрофагоцитарної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Лізоцим, НМ/л	X m	236 7	166 4*	174 3*	141 3*	167 6*#	130 7*	151 5*#
2.	Комплемент, CH ₅₀	X m	60,1 3,0	46,0 3,0*	43,2 3,3*	44,7 5,2*	47,4 4,2*	37,4 5,0*	40,0 5,3*
3.	Фібронектин, мг/л	X m	246 21	572 38*	529 39*	593 50*	564 58*	746 69*	717 54*
4.	Моноцити, %	X m	5,5 0,7	3,0 0,3*	2,9 0,3*	2,8 0,3*	3,7 0,4*	2,6 0,4*	2,7 0,7*
5.	Макрофагоцитарний індекс, %	X m	53,5 2,9	59,1 2,1	60,7 2,3	57,0 3,8	56,1 3,6	60,3 3,5	51,1 5,1
6.	Макрофагоцитарна ємність, Г/л	X m	0,188 0,025	0,110 0,010	0,120 0,010	0,098 0,015*	0,116 0,015*	0,081 0,015*	0,078 0,022*

На користь цього свідчить як обернена залежність між цими показниками, так і зменшення міри активації при затиханні запалення. Фібронектин і комплемент виявилися малочутливими до бальнеотерапії, і лише активність лізоциму – маркера кисеньнезалежної бактерицидності - вірогідно зростала, найвідчутніше у хворих на латентний КПН.

В цілому блок із 6 параметрів неспецифічного захисту і макрофагоцитарної ланки недостатньо чітко реагував на бальнеочинники: міра відхилення від норми зменшувалася від Іб ст. на 16% у хворих з активним процесом, від Іа ст. на 24% - з латентним, від Іб ст. на 10% - в ф. ремісії.

Таблиця 10.4

Вплив бальнеотерапії на індекси параметрів неспецифічного захисту і макрофагоцитарної ланки імунітету

№	Група КПН		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	Лізоцим	I _D d ²	0,703 19,78	0,737 15,51	0,596 36,69	0,707 19,30	0,552 45,12	0,638 29,46
2.	Комплемент	I _D d ²	0,765 1,59	0,719 2,28	0,744 1,89	0,789 1,29	0,622 4,13	0,665 3,24
3.	Фібронектин	I _D d ²	2,325 5,27	2,150 3,97	2,411 5,97	2,293 5,02	3,033 12,40	2,915 11,00
4.	Моноцити	I _D d ²	0,545 0,15	0,527 0,16	0,509 0,18	0,673 0,08	0,473 0,21	0,491 0,19
5.	Мафагоцитарний індекс	I _D d ²	1,105 0,23	1,135 0,38	1,064 0,09	1,049 0,05	1,126 0,34	0,954 0,04
6.	Мафагацитарна ємність	I _D d ²	0,585 0,09	0,638 0,07	0,521 0,12	0,617 0,08	0,431 0,17	0,415 0,18
	В цілому	I ₆ D ₆	0,658 -2,11	0,674 -1,90	0,611 -2,73	0,688 -2,07	0,544 -3,21	0,552 -2,71
	Фагоцитарна ланка	I ₁₈ D ₁₈	0,783 -1,68	0,822 -1,49	0,745 -1,98	0,797 -1,60	0,611 -4,91	0,707 -1,95

Інтегральний індекс D₁₈ фагоцитарної ланки, знаходячись на межі між Іб і Іа ст. недостатності у хворих на активний КПН, зменшувався на 60%, перемістившись до середини Іб ст. У хворих на латентний КПН поліпшення на 19% відбулося в межах Іб ст., тоді як у випадках ремісії запалення чи його відсутності суттєвих зрушень навколо межі між Іб і Іа ст. не відбулося (+11%).

10.2. Т-ланка імунітету

На відміну від фагоцитарної ланки, суттєвих розбіжностей між інтегральним станом Т-клітинної ланки імунітету, судячи за індексом D₈, у ліквідаторів з активним і латентним КПН не виявлено (табл. 10.5, 10.6).

Таблиця 10.5

Вплив бальнеотерапії на показники Т-клітинної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		Донори (20)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
					П	К	П	К	П	К
1.	Е-РУЛ, %	X _m	54,1 1,7		50,1 1,0	49,6 0,9*	43,35 1,7*	49,85 1,4#	40,0 2,3*	50,9 2,9#
2.	CD3 ⁺ -лімфоцити, %	X _m	54,5 1,1		52,0 0,7	51,6 0,6*	47,4 1,1*	51,8 1,0#	45,15 1,5*	52,5 2,0#
3.	Е _{ТФР} -РУЛ, %	X _m	33,2 1,5		30,5 0,9	31,15 0,7	24,8 1,1*	31,3 1,3#	22,5 1,7*	29,9 2,6#
4.	CD4 ⁺ -лімфоцити, %	X _m	35,5 1,6		35,5 1,3	37,5 1,0	32,45 1,2	37,15 1,6#	32,2 1,6	34,0 3,0
5.	Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	X _m	20,9 1,1		19,55 0,7	18,45 0,7	18,55 1,0	18,45 1,0	17,5 1,2*	20,8 1,3
6.	CD8 ⁺ -лімфоцити, %	X _m	24,8 0,8		23,4 0,6	22,6 0,5*	21,9 0,8*	22,7 0,7	20,8 1,1*	24,3 1,1#
7.	Еа-РУЛ, %	X _m	29,6 1,6		20,1 0,6*	21,8 0,5*	16,6 1,0*	18,85 0,9*	16,1 1,7*	18,4 1,3*
8.	РБТЛ на ФГА, %	X _m	65,2 2,1		50,0 1,2*	53,5 0,8*#	38,15 1,6*	48,65 1,5*#	43,1 2,0*	44,9 2,5*

В обох групах при поступленні було констатовано недостатність Іа ст. Разом з тим, в активній фазі мало місце відчутніше зниження вмісту Т-лімфоцитів, натомість в латентній фазі – їх функціональної активності. Тому цілком логічно, що ефект бальнеотерапії в останній групі виявився дещо вираженішим: 45% проти 38%, при цьому в першому випадку недостатність редукувалася до рівня Іа ст, тоді як в другому – до рівня Іб ст.

У ліквідаторів першої групи з мінімальним дефіцитом Т-ланки незначні сприятливі зміни відбулися в межах Іа ст., при цьому найбільш сприятливою до бальнеочинників виявилася РБТЛ, тобто функціональний параметр.

Таблиця 10.6

Вплив бальнеотерапії на індекси параметрів Т-клітинної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	Е-РУЛ	I _D d ²	0,926 0,89	0,917 1,13	0,801 6,47	0,921 1,02	0,739 11,13	0,941 0,57
2.	CD3 ⁺ -лімфоцити	I _D d ²	0,954 1,48	0,947 1,99	0,870 11,86	0,950 1,76	0,829 20,53	0,962 1,01
3.	Е _{ТФР} -РУЛ	I _D d ²	0,919 0,31	0,938 0,18	0,747 2,99	0,943 0,15	0,678 4,84	0,901 0,46
4.	CD4 ⁺ -лімфоцити	I _D d ²	1,000 0	1,056 0,14	0,914 0,32	1,046 0,09	0,907 0,37	0,958 0,08
5.	Е _{ТФЧ} -РУЛ	I _D d ²	0,935 0,09	0,883 0,30	0,888 0,27	0,883 0,30	0,837 0,58	0,995 0
6.	CD8 ⁺ -лімфоцити	I _D d ²	0,944 0,41	0,911 1,01	0,884 1,72	0,914 0,95	0,840 3,28	0,980 0,05
7.	Еа-РУЛ	I _D d ²	0,679 2,26	0,736 1,52	0,561 4,22	0,637 2,88	0,544 4,55	0,622 3,13
8.	РБТЛ на ФГА	I _D d ²	0,767 9,40	0,821 5,57	0,585 29,79	0,738 11,87	0,661 19,88	0,689 16,73
	В цілому	I ₈ D ₈	0,817 -1,32	0,875 -1,03	0,712 -2,56	0,835 -1,40	0,702 -2,67	0,779 -1,65

10.3. В-ланка імунітету

В-клітинна ланка імунітету (табл. 10.7, 10.8), на противагу фагоцитарній та Т-клітинній, констатована активованою, при цьому в найбільшій мірі у хворих із активним процесом (до рівня ІІб ст.), менш виражено – у осіб із латентним запаленням (Іа ст.), мінімально (в межах Іб ст.) – при його ремісії чи відсутності.

Виявилося, що бальнеотерапія редукує вираженість активації В-ланки до майже однакового рівня (Іб ст.) у ліквідаторів усіх трьох груп. При цьому відносний ефект в найбільш обтяженій нозологічно групі склав 51%, в проміжній – 38%, натомість в найблагополучнішій інтегральній зміні не зареєстровано. Серед окремих

параметрів найдинамічніші зміни у випадках активного процесу зареєстровані стосовно вмісту В-лімфоцитів, який цілком нормалізувався, як і IgG, а також титру неповних гетерофільних антитіл.

Останній параметр, поряд з рівнем дрібномолекулярних ЦІК, виявився найбільш підлеглим бальнеотерапії у хворих з латентним процесом, тоді як серед ліквідаторів першої групи суттєва динаміка зареєстрована стосовно лише найпатогенніших ЦІК.

Таблиця 10.7

Вплив бальнеотерапії на показники В-клітинної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		Донори (20)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
					П	К	П	К	П	К
1.	ЕАС-РУЛ, %	X _m	16,5 0,8		1,85 0,7	20,2 0,7*	18,65 0,9	17,85 0,95	18,5 1,2	16,0 0,9
2.	CD19 ⁺ -лімфоцити, %	X _m	20,35 0,4		21,2 0,3	21,8 0,3*	21,6 0,5*	21,1 0,5	21,65 0,5*	20,45 0,5
3.	Ig G, мкМ/л	X _m	77,3 4,0		68,9 2,1	67,9 1,9*	55,0 3,3*	68,3 3,0#	48,0 4,7*	70,8 6,1#
4.	IgA, мкМ/л	X _m	11,9 0,4		13,4 0,4*	13,7 0,3*	15,9 0,6*	13,5 0,5*#	17,2 0,9*	13,1 1,1#
5.	IgM, мкМ/л	X _m	1,20 0,04		1,36 0,04*	1,37 0,03*	1,59 0,05*	1,36 0,05*#	1,72 0,08*	1,32 0,07#
6.	ЦІК великі, г/л	X _m	1,46 0,12		1,24 0,07	2,53 0,15*#	1,39 0,11	1,51 0,12	1,59 0,18	1,33 0,09
7.	ЦІК середні, г/л	X _m	0,82 0,07		2,12 0,12*	2,25 0,13*	2,26 0,18*	2,63 0,21*	2,67 0,31*	2,15 0,15*
8.	ЦІК малі, г/л	X _m	1,39 0,11		4,31 0,25*	3,19 0,18*#	4,73 0,39*	2,76 0,22*#	5,56 0,65*	4,49 0,32*
9.	ТНГАТ (реакція Coombs)	X _m	9,2 0,3		11,1 0,3*	11,2 0,2*	14,0 0,4*	11,1 0,4*#	15,8 0,7*	10,6 0,6*#

Таблиця 10.8

Вплив бальнеотерапії на індекси параметрів В-клітинної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	ЕАС-РУЛ	I _D d ²	1,121 0,52	1,224 1,79	1,130 0,60	1,082 0,24	1,211 1,58	0,970 0,03
2.	CD19 ⁺ -лімфоцити	I _D d ²	1,042 1,58	1,071 4,56	1,060 3,24	1,038 1,30	1,064 3,68	1,005 0,02
3.	Ig G	I _D d ²	0,891 0,30	0,878 0,38	0,711 2,14	0,884 0,34	0,621 3,68	0,916 0,18
4.	IgA	I _D d ²	1,126 1,34	1,151 1,93	1,335 9,45	1,138 1,60	1,440 16,30	1,103 0,89
5.	IgM	I _D d ²	1,133 1,69	1,142 1,90	1,325 10,02	1,135 1,73	1,430 17,55	1,099 0,93
6.	ЦІК великі	I _D d ²	0,849 0,08	1,733 1,99	0,995 0	1,034 0	1,091 0,03	0,911 0,03
7.	ЦІК середні	I _D d ²	2,585 9,45	2,744 11,44	2,750 11,52	3,207 18,31	3,250 19,04	2,622 9,89
8.	ЦІК малі	I _D d ²	3,101 16,77	2,295 6,37	3,400 21,89	1,986 3,69	4,000 34,20	3,230 18,90
9.	ТНГАТ (реакція Coombs)	I _D d ²	1,198 3,71	1,210 4,17	1,512 24,92	1,198 3,71	1,706 47,29	1,146 2,02
	В цілому	I ₉ D ₉	1,303 +1,96	1,395 +1,94	1,404 +2,97	1,293 +1,83	1,506 +3,89	1,285 +1,90

10.4. Кіллерна ланка імунітету

Параметри, які стосуються NK- і К-лімфоцитів (табл. 10.9, 10.10), виявилися відхиленними від норми в найменшій мірі, при цьому у ліквідаторів із активним чи латентним запаленням – до рівня недостатності Іб ст., а у випадках його ремісії чи відсутності – в межах Іа ст.

Таблиця 10.9

Вплив бальнеотерапії на показники кіллерної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	CD16 ⁺ -лімфоцити, %	X m	14,9 1,0	6,67 0,63*	8,53 0,55*#	5,14 0,85*	7,60 0,95*#	4,40 0,48*	6,63 0,92*#
2.	Природна кіллерна активність, %	X m	29,4 2,3	11,7 1,3*	15,2 1,2*#	8,8 1,7*	13,6 2,0*#	7,0 0,8*	11,3 1,8*#
3.	Антитілозалежна цитотоксичність, %	X m	32,3 1,8	23,9 1,7*	31,7 1,5#	17,9 2,2*	25,3 2,2*#	19,9 2,9*	28,0 3,1#
4.	CD8 ⁺ -лімфоцити, %	X m	24,8 0,8	23,4 0,6	22,6 0,5*	21,9 0,8*	22,7 0,7	20,8 1,1*	24,3 1,1#

Таблиця 10.10

Вплив бальнеотерапії на індекси параметрів кіллерної ланки імунітету

№	Група КПН (n)		КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	CD16 ⁺ -лімфоцити	I _D d ²	0,448 2,59	0,572 1,55	0,345 3,65	0,510 2,04	0,295 4,22	0,445 2,62
2.	Природна кіллерна активність	I _D d ²	0,398 1,67	0,517 1,07	0,300 2,25	0,461 1,34	0,236 2,69	0,383 1,75
3.	Антитілозалежна цитотоксичність	I _D d ²	0,740 1,43	0,981 0,01	0,553 4,24	0,782 1,01	0,617 3,11	0,868 0,37
	CD8 ⁺ -лімфоцити	I _D d ²	1,000 0	1,056 0,14	0,914 0,32	1,046 0,09	0,906 0,37	0,958 0,08
	В цілому	I ₄ D ₄	0,603 -1,20	0,744 -0,79	0,478 -1,62	0,662 -1,04	0,444 -1,61	0,614 -1,10

Бальнеотерапія спричиняла як кількісні, так і якісні сприятливі зміни кіллерної ланки імунітету. В обох групах інтегральний індекс поліпшувався відповідно на 36% і 32%, знаменуючи редукцію недостатності від Іб до Іа ст., а в першій групі зсув на 34% відбувся в межах початкової Іа ст. недостатності.

10.5. Гемостаз

Як було показано в підрозділі 6.2, між параметрами гемостазу та і імунітету існують закономірні зв'язки, зумовлені приналежністю перших до єдиної “системи чотирьох систем” захисту. Гемостазіологічні ефекти бальнеотерапії відображені на табл. 10.11 і 10.12.

Під впливом бальнеотерапії у хворих з активним запальним процесом вірогідно зростала початково підвищена адгезивність тромбоцитів, за відсутності динаміки нормальної кількості тромбоцитів та швидкості їх агрегації. В результаті індекс D₃ стану судинно-тромбоцитарної фази гемостазу, обчислений на основі цих трьох параметрів, схильний до дальшого росту (+2,04 і +2,25 напочатку і наприкінці бальнеотерапії відповідно). Стан тромбопластиноутворення не змінився: І фаза коагуляційного гемостазу залишалася уповільненою. Натомість ІІ фаза, початково уповільнена, цілком нормалізується. Нормальний рівень фібриногену А вірогідно не змінюється, разом з тим, констатовано збереження суттєво підвищеного вмісту комплексів фібрин-мономера з фібриногеном А та з продуктами розщеплення фібриногену/фібрину, а також збільшення гематокриту. У підсумку індекс прокоагуляції, початково підвищений, зростає ще на 30%. Проте активація прокоагуляції супроводжується значно вираженішою подальшою активацією систем антикоагуляції, так що індекс тромбофілії у підсумку реверсується, тобто початковий незначний прокоагуляційний зсув гемостазу під впливом бальнеотерапії трансформується у незначний антикоагуляційний зсув, що вельми патогенетично сприятливо стосовно мікроциркуляції.

У хворих на латентний КПН констатовано незначний, але вірогідний приріст рівня тромбоцитів за відсутності суттєвих змін нормальної адгезивності тромбоцитів та підвищеної швидкості їх агрегації. Помірно підвищений індекс судинно-тромбоцитарної фази суттєво не змінюється (+1,34 і +1,47 відповідно). Має місце тенденція до прискорення уповільненої І фази коагуляції, цілком нормалізується знижений протромбіновий індекс. Рівень фібриногену А переміщується із верхньої зони норми у нижню, суттєвіша позитивна динаміка констатована стосовно фібриногену Б та етанолового тесту. В цілому під впливом бальнеотерапії вираженість активації прокоагулянтних систем, судячи за індексом D₉, зменшилась на 26%. З іншого боку, має місце нормалізація зниженої загальної фібринолітичної активності. Разом з тим, нормалізується тест на ТПГ. З врахуванням різної вагомості перелічених антикоагулянтних параметрів початкова суттєва активація антикоагуляції сходить нанівець. У підсумку індекс тромбофілії залишається помірно підвищеним.

Таблиця 10.11

Вплив бальнеотерапії на показники гемостазу

№	Група КПН (n)	Показник	Донори (20)	КПН, фаза ремісії (10)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)		Асептичний уролітіаз (30)	
				П	К	П	К	П	К	П	К
1.	Тромбоцити, Г/л	X _m	250 13	293 21	329 18*	264 14	319 13*#	281 17	293 20	293 12	295 13
2.	Адгезивність тромбоцитів, %	X _m	22,1 1,6	38,1 3,8*	25,2 2,5#	23,2 1,7	25,4 1,8	31,4 3,2*	44,6 4,5*#	28,3 1,6*	40,0 2,3*#
3.	Швидк. агрегації тромбоцитів, %	X _m	74 4	111 8*	101 7*	108 5*	105 5*	123 9*	118 8*	106 4*	102 4*
4.	АКЧРП, с	X _m	60,1 3,8	75,5 6,2*	75,2 8,2	78,4 5,0*	75,2 5,4*	75,0 6,3*	75,5 4,1*	75,8 3,9*	73,5 3,2*
5.	Протромбіновий індекс, %	X _m	97,5 2,5	97,1 2,9	92,7 2,8	89,9 2,5*	95,1 2,4	89,3 2,8*	96,3 4,1	93,0 1,7	91,0 1,4*
6.	Фібриноген А, г/л	X _m	3,04 0,22	2,64 0,30	3,13 0,34	3,25 0,29	3,12 0,23	2,89 0,40	2,39 0,36	2,97 0,17	2,54 0,13
7.	Фібриноген Б, балів	X _m	1,00 0,07	1,80 0,20*	1,50 0,22*	2,00 0,07*	1,55 0,14*#	1,67 0,22*	1,80 0,13*	1,72 0,12*	1,74 0,12*
8.	Етаноловий тест, балів	X _m	1,00 0,07	1,70 0,15*	1,40 0,16*	2,05 0,12*	1,50 0,11*#	1,56 0,17*	1,80 0,13*	1,62 0,09*	1,63 0,09*
9.	Гематокрит, %	X _m	43,9 1,2	45,8 2,3	48,0 1,6	46,9 1,2	48,45 1,2*	46,55 2,2	50,3 2,2*	49,5 0,9*	48,54 0,9
10.	Толерантність плазми до гепарину, хв	X _m	5,3 0,2	7,8 0,7*	6,7 0,7	7,5 0,7*	6,1 0,4	7,2 0,9*	7,6 0,8*	6,0 0,3	6,2 0,3*
11.	Загальна фібринолітична активність, %	X _m	13,9 1,0	30,6 3,1*	14,0 1,4#	10,9 0,8*	14,3 1,0#	22,0 2,3*	39,0 4,0*#	18,2 1,0*	33,3 1,9*#

Таблиця 10.12

Вплив бальнеотерапії на індекси параметрів гемостазу

№	Група КПН (n)	Показник		КПН, фаза ремісії (10)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)		Асептичний уролітіаз (30)	
				П	К	П	К	П	К	П	К
1.	Тромбоцити	I _D d ²	1,17 0,78	1,32 2,62	1,06 0,08	1,28 2,00	1,12 0,41	1,17 0,78	1,17 0,78	1,18 0,85	1,18 0,85
2.	Адгезивність тромбоцитів	I _D d ²	1,65 2,77	1,09 0,05	0,97 0,01	1,10 0,06	1,41 1,11	1,93 5,64	1,23 0,34	1,73 3,48	1,73 3,48
3.	Швидкість агрегації тромбоцитів	I _D d ²	1,50 6,25	1,37 3,33	1,46 5,29	1,14 4,39	1,66 10,96	1,59 8,84	1,43 4,67	1,38 3,58	1,38 3,58
4.	АКЧРП	I _D d ²	1,26 0,71	1,25 0,69	1,30 1,01	1,25 0,69	1,25 0,67	1,26 0,72	1,26 0,74	1,22 0,54	1,22 0,54
5.	Протромбіновий індекс	I _D d ²	1,00 0,01	0,95 1,00	0,92 2,49	0,97 0,25	0,92 2,90	0,99 0,06	0,95 0,88	0,93 1,83	0,93 1,83
6.	Фібриноген А	I _D d ²	0,87 0,07	1,04 0	1,07 0,02	1,03 0	0,95 0,01	0,79 0,19	0,98 0	0,84 0,11	0,84 0,11
7.	Фібриноген Б	I _D d ²	1,80 4,13	1,50 1,61	2,00 6,45	1,55 1,95	1,67 2,89	1,80 4,12	1,72 3,34	1,74 3,53	1,74 3,53
8.	Етаноловий тест	I _D d ²	1,70 3,90	1,40 1,23	2,05 8,77	1,50 1,93	1,56 2,49	1,80 4,93	1,62 3,06	1,63 3,06	1,63 3,06
9.	Гематокрит	I _D d ²	1,04 0,54	1,09 1,09	1,07 1,37	1,10 1,31	1,06 1,11	1,15 2,59	1,13 4,76	1,11 1,34	1,11 1,34
10.	Толерантність плазми до гепарину	I _D d ²	1,47 12,10	1,26 3,68	1,41 9,36	1,15 1,20	1,36 6,98	1,43 9,94	1,13 0,95	1,17 1,52	1,17 1,52
11.	Загальна фібринолітична активність	I _D d ²	2,20 9,48	1,01 0	0,73 0,49	1,03 0,01	1,69 3,13	2,81 21,4	1,31 0,63	2,40 12,80	2,40 12,80
	Прокоагуляція	D ₉	+1,40	+0,96	+1,47	+1,09	+1,31	+1,70	+1,30	+1,21	+1,21
	Антикоагуляція	D ₂	-3,29	-1,36	-2,21	-0,78	-2,25	-3,96	-0,89	-2,68	-2,68
	Тромбофілія	D ₁₁	-0,60	+0,64	+0,93	+0,93	+0,69	-0,70	+1,11	-0,30	-0,30

У хворих, які поступили на лікування в фазі ремісії, наприкінці його виявлено незначний тромбоцитоз. Ця зміна вмісту тромбоцитів супроводжується цілковитою нормалізацією підвищеної їх адгезивності та тенденцією до нормалізації підвищеної швидкості агрегації. У підсумку індекс D_3 знижується від 1,81 до 1,41. Тромбопластиноутворення залишається уповільненим, уповільнюється також початково нормальне тромбіноутворення. Натомість рівень фібриногену А переміщується із нижньої зони норми у середню. З врахуванням сприятливих змін β -нафтолового і етанолового тестів індекс D_9 прокоагуляції знижується на 31%, залишаючись все ж підвищеним.

Разом з тим, нормалізується початково підвищена загальна фібринолітична активність, а вірогідно знижена толерантність плазми до гепарину наближається до норми, так що вираженість активації антикоагуляції зменшується на 59%. У підсумку індекс тромбофілії реверсується, відображуючи трансформацію назначної схильності до гіпокоагуляції у таку ж назначну схильність до гіперкоагуляції.

Протилежна за скерованістю трансформація індексу тромбофілії спостерігається у хворих на асептичний уролітіаз. Це зумовлено 1,8-разовим підвищенням загальної фібринолітичної активності, яке переважає менш відчутне підвищення адгезивності тромбоцитів.

З огляду на важливу роль фібринолізу/протеолізу у патогенезі і саногенезі уролітіазу [199,524], з одного боку, та у перебігу низки імунних процесів [81,110,502] – з другого боку, підвищення загальної фібринолітичної активності, констатоване у хворих усіх груп, можна вважати одним із атрибутів терапевтичної і профілактичної дії чинників курорту Трускавець.

РОЗДІЛ 11

ВПЛИВ СТАНДАРТНОГО БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА СТАН СЕЧОВОГО СИНДРОМУ І НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ

11.1. Сечовий синдром

Про здатність бальнеотерапії на курорті Трускавець чинити протизапальну дію у хворих на хронічні запальні захворювання органів сечовиділення і травлення добре відомо [15,20,22,120,435,461,518,524, 525,603,604]. Проте досі їй не було дано об'єктивної статистичної оцінки шляхом використання кількісних показників лабораторних аналізів. Так, стосовно первинного та вторинного хронічного пієлонефриту сказано, що “під кінець лікування у більшості хворих лейкоцитурія зменшилася або зникла, проте при запальному процесі з порушенням уродинаміки майже у половини цей показник помітно не знизився” [15, с. 61]. В іншому місці цієї ж монографії йдеться про те, що у більшості хворих припинилась або зменшилась бактеріурія, разом з тим при вторинному пієлонефриті з порушеннями уродинаміки число бактерій залишалось підвищеним. Дещо інформативніше представлені авторами результати порівняльного дослідження ефективності купірування сечового синдрому на курортах Трускавець і Східниця: нормалізація вмісту лейкоцитів в сечі досягалась відповідно у 33,4% і 32,7%. Бактеріурія зникала чи знижувалася в основному у тих осіб, у яких вона не перевищувала 30-10 тис КУО/мл, тоді як за умов масивнішої, а тим більше істинної бактеріурії процент покращень був незначний на обох курортах.

В руслі нашого викладу більший інтерес викликають дані стосовно ліквідаторів. Згадані автори, на жаль, знову обмежують характеристику протизапальної дії бальнеотерапії на курорті Трускавець констатацією фактів суттєвого зниження числа бактерій в сечі у 50% і повного їх зникнення – у 29% хворих із вираженою бактеріурією [15, с. 111].

В наступній монографії Алексєєва О.І. та ін. [22], присвяченій санаторно-курортній реабілітації ліквідаторів, відзначається, що у випадках хронічного калькульозного пієлонефриту за початкової лейкоцитурії 5,1-10 тис/мл кінцева кількість лейкоцитів не перевищувала 10 тис/мл (?), протеїнурія зменшилася від 0,165-0,033 г/л до 0,033-0 г/л, у половини хворих зникли бактерії і активні лейкоцити. Серед ліквідаторів, котрі поступали після дистанційної літотрипсії, автори відзначають нормалізацію або зменшення лейкоцитурії у 51%, зменшення еритроцитурії – у 58%.

Отже, попри певну цінність викладених результатів спостережень, інформативність їх не може вважатися достатньою.

Враховавши ці недоліки, ми проаналізували динаміку параметрів сечового синдрому, який об'єктивно характеризує стан запального процесу в нирках (табл. 11.1).

Найвідчутніший ефект отримано у хворих з активною фазою калькульозного пієлонефриту, що цілком зрозуміло з огляду на початкову вираженість сечового синдрому. До викладених цифр слід додати, що зниження кількісної величини лейкоцитурії в 9 разів та її індексу Н в 3,4 раза відображає ситуацію, за якої виражена (0,715 бала) і помірна (0,5 бала) лейкоцитурія, констатована при поступленні у 6 хворих, наприкінці бальнеотерапії не виявлялась, редукувавшись до рівня 0 – 0,285 бала, а у 4 хворих з помірною лейкоцитурією (0,285 бала) у 3 вираженість її зменшилася до 0 – 0,1 бала, і лише в єдиному випадку не було досягнуто якісних змін, за наявності все ж позитивної кількісної динаміки: зменшення лейкоцитурії від $9,63 \cdot 10^6$ до $5,0 \cdot 10^6$ /л. Еритроцитурія, слабо виражена, залишалась без динаміки.

Таблиця 11.1

Вплив бальнеотерапії на параметри сечового синдрому

№	Група КПН (n)	Показник	Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Еритроцитурія, 10^6 /л	X _m	0,51 0,04	0,94 0,09*	1,06 0,10*	1,69 0,16*	1,00 0,17*#	2,05 0,65*	1,76 0,44*
2.	Лейкоцитурія, 10^6 /л	X _m	0,99 0,07	1,07 0,09	0,88 0,08	4,29 0,29*	1,03 0,13#	32,8 7,7*	3,60 0,99*#
3.	Бактеріурія, 10^6 КУО/л	X _m	0,25 0,02	11 3*	2,9 1,3*#	217 67*	12 4*#	1065 516*	103 46*#
4.	Еритроцитурія, бал	H _m	0	0,057 0,011*	0,069 0,013*	0,137 0,017*	0,068 0,020*#	0,124 0,045*	0,107 0,033*
5.	Лейкоцитурія, бал	H _m	0	0,005 0,003	0	0,202 0,021*	0,005 0,005#	0,457 0,054*	0,134 0,043*#
6.	Бактеріурія, бал	H _m	0	0,097 0,018*	0,030 0,009*#	0,500 0,031*	0,087 0,025*#	0,688 0,047*	0,377 0,063*#

Стихання активності запального процесу супроводжувалося очищенням сечі від бактерій. При цьому істинна бактерійурія, констатована при поступленні у 7 хворих, наприкінці лікування не виявлена в жодному випадку, натомість при повторному обстеженні у 2 випадках бактерійурія констатована нижчою, ніж $0,01 \cdot 10^8$ КУО/л, у 3 – в межах $(0,2-0,5) \cdot 10^8$ КУО/л, а у 5 хворих – на критичному рівні 10^8 КУО/л. Клінічна вираженість бактерійурії пересічно зменшилась в 1,82 р, а за кількістю КУО – в 10,3 р.

Індекс сечового синдрому, обчислений як середнє геометричне індексів Н вираженості усіх трьох симптомів, зменшився від 0,471 до 0,216, тобто в 2,18 раза, що відповідає критерію “значне покращення” ($>2,0$) [276].

Отже, не дивлячись на малу кількість спостережуваних хворих (що пояснюється їх рідкістю серед курортного контингенту), можна стверджувати, що стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець самодостатній в плані купірування активного запального процесу в нирці, вражений уролітіазом. Це співзвучно із положенням Тиктинського О.Л. та Александрова В.П. [524] щодо можливостей бальнеотерапії.

Латентний запальний процес, лабораторні прояви якого, природно, значно менше виражені, теж зазнав відчутної динаміки під впливом бальнеотерапії. Так, пересічний рівень лейкоцитурії зменшився в 4,2 рази, досягнувши діапазону норми. Ще відчутніша динаміка індексу Н лейкоцитурії – від слабо вираженого до близького до 0. При цьому випадки слабо вираженої лейкоцитурії, діагностовані напочатку у 11 хворих, сходили нанівець, кількість хворих із дуже слабо вираженою лейкоцитурією ($2-4 \cdot 10^6$ /л) звелась від 9 до 1, натомість у решти 19 осіб наприкінці бальнеотерапії рівень її виявився в межах норми - нижчим, ніж $2 \cdot 10^6$ /л. Рівень бактерійурії знизився у 18 разів. При цьому істинна і погранична бактерійурія, початково зареєстрована відповідно у 4 і у 12 хворих, наприкінці бальнеотерапії не виявлялась, ще у 4 хворих рівень бактерійурії знизився від $(20-50) \cdot 10^6$ КУО/л до $(0-10) \cdot 10^6$ КУО/л. Пересічна вираженість бактерійурії редукувалась від середньої до дуже слабкої.

Початково слабка вираженість еритроцитурії зменшилась ще вдвічі. Індекс Н сечового синдрому зменшився від 0,280 до 0,054.

Отже, нами вперше, із застосуванням методу напівкількісної оцінки, приведені статистично обґрунтовані докази того, що бальнеотерапія на курорті Трускавець ліквідує чи в значній мірі редукує прояви сечового синдрому у хворих з активною чи латентною фазою калькульозного пієлонефриту.

У хворих, котрі поступили на лікування в фазі ремісії калькульозного пієлонефриту, як і за відсутності останнього, динаміки сечового синдрому, природно, не було виявлено. Проте можна відзначити зменшення числа осіб із слабо вираженою бактерійурією [$(20-50) \cdot 10^6$ КУО/л] від 9 до 1 та збільшення випадків стерильності сечі від 18 до 29. Такі зміни ми розцінюємо як вельми сприятливі в руслі профілактики і метафілактики пієлонефриту, позаяк знижується ризик активізації коменсальної мікрофлори.

Ехоскопічні прояви калькульозного пієлонефриту змінювалися в значно меншій мірі. На тлі збереження деформації чашечко-мискової системи враженої нирки зменшений паренхіматозно-мисковий індекс збільшився на 5-9%, натомість збільшені нирковий паренхіматозний і медулло-паренхіматозний індекси зменшилися на 4-7%, що відображує незначні, але сприятливі зміни уродинаміки і тонуусу гладеньких м'язів верхніх сечовивідних шляхів.

Відходження конкрементів задокументовано у 3 хворих на активний КПН, у 5 – з латентним процесом, у 2 – в фазі ремісії та у 7 хворих на асептичний уролітіаз, тобто в цілому по спостережуваному контингенту частість відходження склала 24,3%, що відповідає багаторічній статистиці курорту Трускавець [13,15,22].

Виявлена нами антибактеріальна і протизапальна дія бальнеотерапії зумовлена активізацією захисних систем організму, що підтверджується результатами кореляційного аналізу. Так, редукція сечового синдрому визначається фагоцитарною ланкою імунітету на 81,9%, Т-клітинною – на 81,7%, кіллерною – на 64,2%. Ослаблення антигенної стимуляції, мабуть, зменшує вираженість активації В-клітинної ланки, про що свідчить тісна кореляція ($r=0,85$) між індексами Н останньої і сечового синдрому.

11.2. Ниркові функції

3-поміж парціальних функцій нирок (табл. 11.2) ефективний нирковий кровоплин (ЕНКП) вірогідно зростає у хворих без проявів запального процесу на 17%, досягаючи рівня донорів.

У хворих із латентним пієлонефритом і початково нижчим рівнем ЕНКП приріст складає 21%, проте повної нормалізації не настає (I_p складає 0,84). Натомість у випадках активної фази має місце лише тенденція до відновлення ЕНКП. Повна нормалізація гломерулярної фільтрації за умов водного навантаження констатована у хворих на латентний КПН, тоді як знижений рівень в III групі та нормальний – в I групі хворих суттєво не змінювалися. Ця ж парціальна функція за умов спонтанного денного діурезу у хворих III групи зростала на 13%, II – на 25%, I групи – на 33%, не досягаючи все ж діапазону норми. За умов нічного діурезу рівень гломерулярної фільтрації залишався в межах норми. Рівень каналцевої реабсорбції за умов водного навантаження при поступленні в усіх групах перевищував контрольний, натомість за умов спонтанного діурезу – поступався йому. Бальнеотерапія сприяла нормалізації каналцевої реабсорбції у хворих I і II групи, тоді як у випадках активного процесу динаміки не виявлено. Діурез після водного навантаження, суттєво знижений в усіх трьох групах хворих, у III групі зростав на 26%, II – на 36%, I – на 36%, не досягаючи контрольного рівня. Спонтанний денний діурез, вірогідно знижений у хворих, котрі поступали в активній фазі КПН, під впливом бальнеотерапії досягав контрольного рівня. У хворих двох інших груп даний показник, знаходячись в межах норми, закономірно не змінювався. Ніктурія, як показник знижених функціональних можливостей сечовидільної системи, констатована

при поступленні в усіх групах хворих, в I і II групах зменшилася на 17%, досягаючи верхньої межі норми, натомість сприятливих змін у хворих з активним процесом не виявлено.

Таблиця 11.2

Вплив бальнеотерапії на парціальні функції нирок

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	ЕНКП, мл/хв	X m	1175 11	892 49*	1048 57#	813 45*	986 54*#	759 65*	839 46*
2.	Водна гломерулярна фільтрація, мл/хв	X m	130 3	113 11	128 12	84 9*	119 12#	88 7*	92 9*
3.	Денна гломерулярна фільтрація, мл/хв	X m	120 3	103 9	137 10#	98 15	123 10	85 7*	96 8*
4.	Нічна гломерулярна фільтрація, мл/хв	X m	102 2	101 9	105 10	83 11	98 11	84 7*	88 7
5.	Водна канальцева реабсорбція, %	X m	97,4 0,07	98,1 0,20*	97,8 0,15*	97,7 0,30	97,8 0,30	98,2 0,27*	97,9 0,28
6.	Денна канальцева реабсорбція, %	X m	98,95 0,10	98,8 0,20	99,1 0,15	98,3 0,25*	98,9 0,27	98,7 0,13	98,4 0,15*
7.	Нічна канальцева реабсорбція, %	X m	99,3 0,08	98,8 0,15*	99,0 0,16	98,45 0,18*	98,95 0,20	98,8 0,17*	98,6 0,18*
8.	Водний діурез, мл/хв	X m	3,38 0,08	2,11 0,25*	2,86 0,30	1,85 0,23*	2,53 0,25*#	1,47 0,16*	1,86 0,20*
9.	Денний діурез, мл/хв	X m	1,25 0,06	1,14 0,10	1,20 0,11	1,41 0,13	1,17 0,14	1,02 0,07*	1,27 0,10#
10.	Нічний діурез, мл/хв	X m	0,71 0,06	1,11 0,10*	0,92 0,10	1,17 0,12*	0,97 0,12	0,98 0,11*	1,12 0,11*

Отже, у хворих, котрі поступали на лікування в фазі латентного процесу чи ремісії, параметри парціальних функцій нирок під впливом бальнеочинників, як правило, поліпшувалися у випадках відхилення від норми чи закономірно не змінювалися у випадках розміщення їх в діапазоні норми. Сприятлива динаміка у хворих із активним процесом була менш виражена.

Динаміка кліренсної функції нирок відображена на табл. 11.3. Констатовано нормалізацію зниженого кліренсу сечовини у хворих на активний КПН при відсутності динаміки початково нормальних показників у хворих двох інших груп. Підвищений кліренс уратів, як прояв ослаблення їх канальцевої реабсорбції, в тій чи іншій мірі знижувався, досягаючи діапазону норми. Натомість знижений кліренс молекул середньої маси (МСМ) підвищувався, знову ж не досягаючи норми, у хворих I і II груп, не змінюючись – в III групі.

Розмах густини сечі в пробі Зімніцького як простий, але надійний індикатор функціональної лабільності нирок, зростає в усіх групах хворих, при цьому в I – до діапазону норми.

Окремого аналізу заслуговує, на нашу думку, кліренс амілази, яку ми розглядаємо в якості маркера протеолітичної активності плазми та сечі з огляду на те, що спільним джерелом амілази і протеаз є ацинарні клітини підшлункової залози, звідки вони переходять спочатку в кров, а звідти – в сечу.

Таблиця 11.3

Вплив бальнеотерапії на кліренсну функцію нирок

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
				П	К	П	К	П	К
1.	Сечовина, мл/хв	X m	58,9 2,1	52,7 5,0	57,0 3,5	58,7 6,9	54,8 4,0	38,4 7,1*	54,5 5,9
2.	Урати, мл/хв	X m	5,3 0,4	12,2 0,9*	10,4 0,7*	16,3 1,2*	9,9 0,7*#	15,4 1,6*	12,6 1,0*
3.	МСМ, мл/хв	X m	0,27 0,01	0,18 0,01*	0,23 0,01*#	0,16 0,01*	0,21 0,01*#	0,19 0,01*	0,17 0,01*
4.	Амілаза, мл/хв	X m	4,3 0,3	3,1 0,4*	3,7 0,3	2,8 0,3*	3,5 0,4	1,3 0,2*	3,0 0,4*#
5.	Мінімальна густина сечі, г/л	X m	1004 1,0	1009 0,9*	1007 1,0*	1007 0,8*	1007 0,9*	1009 0,7*	1008 0,8*
6.	Максимальна густина сечі, г/л	X m	1028 2,0	1021 1,1*	1024 1,6	1020 1,3*	1023 1,0*	1019 2,1*	1020 1,1*
7.	Розмах проби Зімніцького, г/л	X m	24,0 2,7	11,9 1,2*	18,2 2,0#	13,6 1,4*	15,9 1,7*	9,4 2,3*	12,5 1,2*

Початкове зниження кліренсу амілази в усіх групах хворих є відображенням зниження протеолітичної активності сечі як одної із ключових ланок патогенезу уролітіазу [199,524]. Тому суттєве його підвищення у хворих на активний КПН, як і нормалізація у хворих інших груп, розглядається нами як важливий фактор саногенезу і метафілактики уролітіазу. З іншого боку, в світлі вже згаданого положення про зв'язки між протеолізмом і імуногенезом [81,502], є підстави розглядати виявлені зміни в якості одного із механізмів редукції імунодисфункції, передовсім елімінації ЦІК, активізації фагоцитозу, РБТЛ.

Якщо описані тести характеризують динаміку функціональної здатності системи сечовиділення в цілому, то параметри радіоізотопної ренографії дозволяють прослідкувати функціональний стан окремо нирки, враженої уролітіазом, і контрлатеральної (табл. 11.4).

Виявлено, що бальнеотерапія у хворих на активний КПН скорочує час напівочищення крові від радіофармакону від 156% середньої норми (СН) до 121% СН. Це досягається в результаті як тенденції до нормалізації швидкості екскреції у враженій нирці (від 49% до 81% СН), так і компенсаторної екскреторної гіперфункції контрлатеральної нирки (від 68% до 116% СН). У хворих на латентний КПН початково знижена кліренсна функція цілком нормалізується ($T_{1/2Cl}$ скорочується від 129% до 108% СН).

Таблиця 11.4

Вплив бальнеотерапії на параметри радіоізотопної ренографії враженої (ВН) і контрлатеральної (КН) нирки

№	Група КПН (n)		Донори (20)	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
	Показник			П	К	П	К	П	К
1.	Tmax, хв	X	3,5	3,2	3,4	3,5	3,3	4,1	3,3
	ВН	m	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,4	0,3
2.	Tmax, хв	X	3,5	2,9	3,3	3,1	3,1	3,4	3,0
	КН	m	0,2	0,1*	0,2	0,15	0,1	0,3	0,15
3.	$T_{1/2}$ max, хв	X	10,0	8,8	9,4	11,3	9,2	14,6	10,0
	ВН	m	0,3	0,4*	0,4	0,5*	0,4#	0,6*	0,5#
4.	$T_{1/2}$ max, хв	X	10,0	7,2	8,8	8,7	8,1	11,0	7,8
	КН	m	0,3	0,4*	0,4*#	0,5*	0,4*	0,7	0,5*#
5.	RS, %/хв	X	28,6	26,0	27,0	21,6	26,8	20,1	24,1
	ВН	m	1,6	1,4	1,6	2,0*	1,5#	2,9*	1,6
6.	RS, %/хв	X	28,6	27,5	27,4	24,6	27,8	24,6	26,7
	КН	m	1,6	1,5	1,6	1,5	1,5	2,0	1,5
7.	RE, %/хв	X	15,4	15,9	16,2	10,2	15,7	7,6	12,5
	ВН	m	0,5	1,5	1,6	1,4*	1,2#	0,9*	1,3*#
8.	RE, %/хв	X	15,4	20,9	17,6	13,7	19,0	10,5	17,8
	КН	m	0,5	2,2	1,5	1,0	1,7*#	1,2*	1,5#
9.	$T_{1/2cl}$, хв	X	8,5	9,6	9,1	11,0	9,2	13,3	10,3
		m	0,2	0,4*	0,4	0,5*	0,4#	0,6*	0,4*#

В основі такого підсумку бальнеотерапії знову лежить поєднання нормалізації екскреторної функції враженої нирки (від 66% до 102% СН) із дальшою активацією початково нормальної функції контрлатеральної нирки (від 89% до 123% СН). У хворих найменше нозологічно обтяженої І групи кліренсна функція, судячи за $T_{1/2Cl}$, лише на 13% поступалася середньому рівню донорів. Бальнеотерапія сприяла цілковитій нормалізації цього інтегрального параметра. Вельми цікаво, що це супроводжувалося вирівнюванням асиметрії екскреторної функції нирок: зменшенням початкової гіперфункції контрлатеральної нирки від 136% до 114% СН в поєднанні із незначним природним прискоренням швидкості екскреції враженої ниркою: від 103% до 105% СН.

Отримані нами дані, викладені в табл. 11.2 і 11.3, узгоджуються, в принципі, із численними даними літератури, узагальненими в монографіях [13,15,22,196,229,233], в тому числі і з нашою участю [71,604], і лежать в руслі положення про діуретичну, салуретичну і дезінтоксикаційну дію біоактивної води Нафтуса як однієї із основ її лікувального ефекту. Разом з тим, нами вперше показано, що поліпшення чи нормалізація кліренсної функції досягається поєднанням зменшення вираженості екскреторної гіпофункції нирки, враженої патологічним процесом, із гіперфункцією відносно інтактною контрлатеральною ниркою. Механізм виявлених змін, виходячи із результатів експериментів на собаках і щурах [29,30,33], в тому числі і проведених раніше нами [604], полягає в індукції органічними речовинами Нафтусі секреторно-транспортної системи каналців.

В світлі викладеного цілком по-новому бачаться дані Берхіна Е.Б. [70] про здатність левамізола і продігіозана активувати у щурів як макрофагально-лімфоїдні клітини, так і каналцеву секрецію. Є вагомі підстави для припущення про спільний механізм активації біоактивною водою Нафтуса як секреторної функції каналцевого епітелія, так і функціональної активності нейтрофілів і Т-лімфоцитів.

Іншим механізмом сприятливих ефектів бальнеотерапії на ниркові функції є, очевидно, затихання запального процесу, зумовлене активацією антибактеріального захисту, що зменшує інфільтрацію елементами запалення ниркового інтерстицію, порушення мікроциркуляції, зумовлене седиментацією на ендотелії дрібномолекулярних ЦІК.

РОЗДІЛ 12

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ ЛІКВІДАТОРІВ

АВАРІЇ НА ЧАЕС

12.1. Динаміка вираженості клінічних синдромів

Зазвичай клінічна ефективність в курортологічних дослідженнях оцінюється за динамікою частоти окремих симптомів. Це властиво, природно, і попереднім дослідженням з нашою участю, виконаним на курорті Трускавець, зокрема тим, які стосуються ліквідаторів урологічного профілю. Так, в якості обґрунтування тези про позитивні зміни головних клінічних проявів захворювань приводяться дані про зникнення чи зменшення болю в поперековій ділянці у 91,7% осіб, головного болю – у 75,1%, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності – у 88%, болючості при пальпації в ділянці нирок – у 82,4%, симптому Пастернацького – у 84,3% хворих [15]. За іншими даними цієї ж групи авторів [22], біль припинився у 48%, зменшився – у 32% ліквідаторів; дизурія – відповідно у 49% і 43%.

Розуміючи низьку інформативність такого методичного підходу до оцінки ефективності курортної реабілітації, в наступній монографії [22] ми застосували метод бальної оцінки, затверджений МОЗ України у 1990 р. Згідно з ним, виражений ступінь зміни функціонального і лабораторного показника чи виражена ознака хвороби оцінюється трьома балами, помірна – двома, легка – одним балом, відсутність ознаки чи змін показника – нулем. Стан хворого характеризує сума балів, а частка від ділення початкової суми на кінцеву складає коефіцієнт ефективності лікування. Експертним шляхом встановлена наступна градація [276]: >2 – “значне покращення”; 1,99÷1,20 – “покращення”; 1,19÷1,06 – “незначне покращення”; 1,05÷0,95 – “без змін”; <0,95 – “погіршення”. За даною методикою оцінки, серед осіб чорнобильського контингенту, хворих на хронічний пієлонефрит, після лікування на курорті Трускавець значне покращення авторами констатоване у 15,7%; покращення – у 54,0%; незначне покращення – у 9,3%; без змін – у 21,0%. Стосовно хворих на уролітіаз відповідні цифри складають 24,2%; 39,0%; 10,8% і 26,0%.

На нашу думку, математично коректнішою і більш прийнятною є вже згадувана нами шкала Harrington Е.С., передовсім з огляду на можливість одномасштабної оцінки клінічних ознак і лабораторних показників. Це впливає з того, що індекс вираженості ознаки Н і індекс Т Лося-Сердюка є взаємно доповнювальними: $H = 1 - T$.

Стосовно клінічних ознак індекс Т правомірно номінувати як індекс збереження норми, на противагу індексу Н як індексу патології. Обчисливши середнє геометричне вираженості всіх врахованих синдромів, в тому числі сечового, отримуємо інтегральний індекс патології чи норми.

Застосувавши викладений методичний підхід, ми провели кількісну оцінку клінічної ефективності бальнеотерапії трьох груп ліквідаторів (табл. 12.1).

Таблиця 12.1

Вплив бальнеотерапії на вираженість головних клінічних синдромів

№	Група КПН (n)	Синдром	КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
			П	К	П	К	П	К
1.	Енцефалопатії	Н	0,288	0,246	0,308	0,280	0,435	0,412
		Т	0,712	0,754	0,693	0,719	0,565	0,588
2.	Диспепсичний	Н	0,140	0,097	0,173	0,118	0,195	0,145
		Т	0,860	0,903	0,827	0,882	0,805	0,855
3.	Больовий	Н	0,161	0,126	0,167	0,141	0,615	0,162
		Т	0,839	0,873	0,833	0,858	0,385	0,838
4.	Дизуричний	Н	0,153	0,057	0,284	0,107	0,326	0,187
		Т	0,847	0,943	0,716	0,893	0,674	0,813
5.	Сечовий	Н	0,053	0,034	0,280	0,054	0,471	0,216
		Т	0,947	0,966	0,720	0,946	0,529	0,784
6.	Інтегральні індекси	ІІІ	0,159	0,112	0,242	0,140	0,408	0,224
		ІІВ	0,841	0,888	0,758	0,860	0,592	0,776

Примітки: 1. Н – індекс Harrington патології (вираженості ознаки).

2. Т – індекс Лося – Сердюка збереження норми.

Видно, що максимальний інтегральний індекс патології (відповідно мінімальний – індекс Лося-Сердюка) зареєстровано, природно, в групі ліквідаторів з активним КПН. При цьому максимально вираженим виявляється больовий синдром, ІІ ранг посідає сечовий, ІІІ – синдром енцефалопатії, ІV – дизуричний і останній – диспепсичний синдром. З другого боку, больовий синдром з найвищою ефективністю (3,80 р) і стихає під впливом бальнеотерапії, менш виражене, але все ж “значне покращення” (2,18 р) констатоване для сечового синдрому, просто “покращення (1,74 р) – для дизуричного. Мінімально виражений диспепсичний синдром за підлеглістю лікувальному впливу посідає передостанній ранг (1,34 р). Разом з тим, третій за вираженістю синдром енцефалопатії виявився найбільш торпідним: коефіцієнт ефективності склав лише 1,06, розмістившись

якраз на межі між критеріями “незначне покращення” і “без змін”. Це узгоджується із положенням про незворотні, більше того – прогредієнтні порушення ЦНС у даного контингенту пацієнтів [411]. Дотримуючись традиційної оцінки, “значне покращення” можна констатувати у 4 хворих, “покращення” – у 6. Середньогруповий інтегральний індекс патології під впливом бальнеотерапії зменшився в 1,82 р (відповідно в тій же мірі зріс інтегральний індекс валідності), тобто ефективність лікування відповідає критерію “покращення”.

Пересічний інтегральний індекс патології в групі ліквідаторів, хворих на латентний КПН, констатовано нижчим в 1,68 р, ця кратність, до слова, досить близька (104%) до числа Фібоначчі (1,615). Забігаючи наперед, відзначимо, що в третій групі хворих ІІІ нижчий, ніж в другій, в 1,52 р, що складає 94% від Φ , а співвідношення ІІІ першої і третьої груп складає 2,57, тобто 98% від Φ^2 . З огляду на зв'язок числа Φ з індексом адаптації, з одного боку, та детермінацію останнім стану імунітету, сечового синдрому та ниркових функцій – з іншого боку, виявлені нами співвідношення інтегральних індексів патології для різних фаз калькульозного пієлонефриту сприймаються як цілком закономірні.

Повертаючись до аналізу клінічної картини та її динаміки у хворих на латентний КПН, відзначимо, що максимальну початкову вираженість проявляє синдром енцефалопатії і він же в мінімальній мірі піддається редукції (1,10 – “незначне покращення”). Другі ранги як за вираженістю, так і за підлеглістю лікуванню (2,65 – “значне покращення”) посідає дизуричний синдром. Ледь-ледь менше вираженим виявився сечовий синдром, проте під впливом бальнеотерапії він практично цілком редукується. Майже одинакова вираженість диспепсичного і больового синдромів поєднується із близькими коефіцієнтами ефективності їх ліквідації, які відповідають критерію “покращення”, складаючи відповідно 1,47 і 1,19. В цілому “значне покращення” констатовано у 25% , “покращення” – у 70%, “незначне покращення” – у 5% хворих. Середньогруповий ІІІ зменшився в тій же мірі, що і в попередній групі (в 1,73 р).

Нарешті, ліквідатори, котрі поступили на реабілітацію в фазі ремісії калькульозного пієлонефриту чи з асептичним уролітіазом, характеризувалися, як правило, дуже слабо вираженими синдромами, за винятком енцефалопатії, яка посідала наступний ступінь шкали Harrington Е.С. Знову ж констатовано в'ялість динаміки проявів енцефалопатії (1,17 – “незначне покращення”). Коефіцієнти ефективності ліквідації больового, диспепсичного і сечового синдромів склали відповідно 1,28; 1,44 і 1,56 (“покращення”), тоді як дизуричного – 2,68. В цілому “значне покращення” настало у 5% , “покращення” – у 40%, “незначне покращення” – у 55% осіб. Середньогруповий ІІІ зменшився в 1,42 р, що знову ж відповідає критерію “покращення”.

Отже, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє “значне покращення” загального клінічного стану у 15,7%, “покращення” – у 51,4%, “незначне покращення” – у 32,9% ліквідаторів аварії на ЧАЕС. При цьому коефіцієнт ефективності редукції окремих синдромів, як правило, тим вищий, чим вираженіший той чи інший синдром при поступленні, що відповідає “законові початкового рівня”. Разом з тим, прояви енцефалопатії, початково порівняно достатньо виражені, піддаються лікувальному впливу незначно.

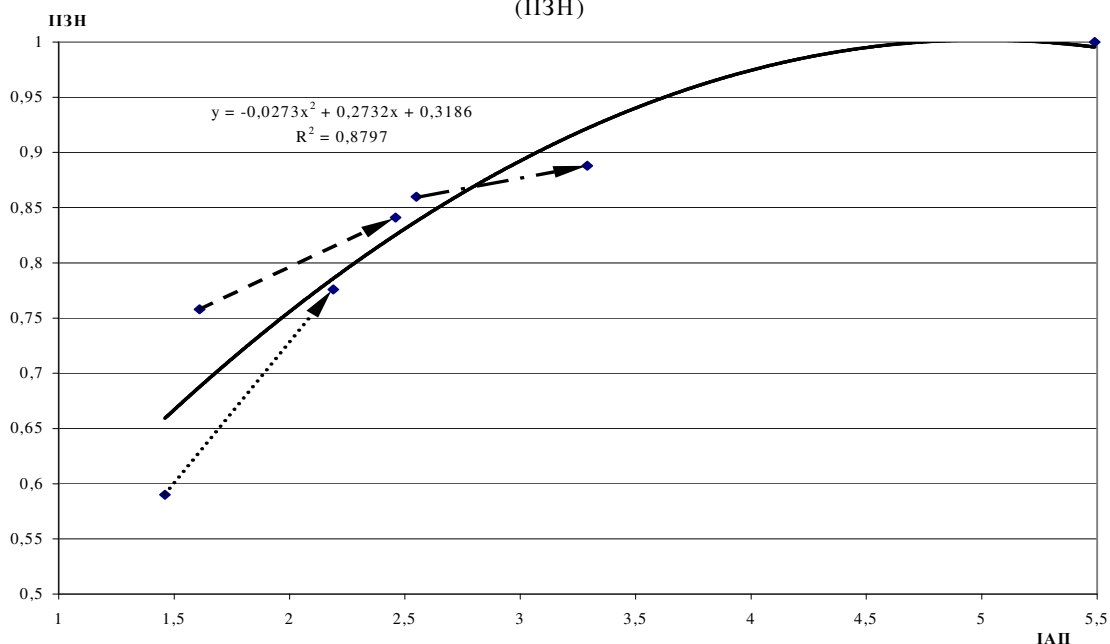
З боку еритроциту суттєвої динаміки не виявлено. Так, рівень еритроцитів у переважної більшості ліквідаторів залишався в нижній зоні розширеної норми, незалежно від фази захворювання, складаючи (в Т/л): у випадках активного процесу $3,88 \pm 0,08$ і $3,89 \pm 0,08$; латентного – $3,84 \pm 0,04$ і $3,95 \pm 0,05$; ремісії – $3,92 \pm 0,04$ і $3,99 \pm 0,04$ напочатку і наприкінці бальнеотерапії відповідно. Викладене цілком стосується і динаміки рівня гемоглобіну, точніше її відсутності: $126,5 \pm 2,9$ і $126,2 \pm 3,8$; $125,9 \pm 2,1$ і $128,8 \pm 1,7$; $128,1 \pm 1,6$ і $131,3 \pm 1,3$ г/л відповідно.

Динаміка артеріального тиску відбувалась за “законом початкового рівня”, що узгоджується із адаптогенною амбівалентно-еквілібаторною концепцією [418]. Зокрема, незалежно від нозоформи, частість знижених і підвищених показників АТд знизилась від 22,2% до 11,1%, натомість в межах належних величин – зросла від 77,8% до 89,9%.

12.2. Детермінація клінічного ефекту бальнеотерапевтичного комплексу його адаптогенними і імуномодулювальними властивостями

Даний підрозділ присвячений розвитку висунутого в попередньому положення про закономірний зв'язок між клінічною динамікою, з одного боку, та індукованими бальнеочинниками курорту змінами стану пристосувально-захисних механізмів. На рисунку 12.1 відображена сумісна динаміка, спричинена бальнеотерапією, індексів адаптації (ІАП) та інтегральних індексів збереження норми (ІІЗН) в трьох спостережуваних групах ліквідаторів. Видно, що у хворих, котрі поступили на лікування в активній фазі КПН, має місце поєднання мінімальних ІАП (1,46) та ІІЗН (0,592). Під впливом бальнеотерапії підвищення ІАП до 2,19 супроводжується ростом ІІЗН до 0,776. Така ж за скерованістю, але менш крута динаміка обох індексів спостерігається у ліквідаторів, котрі поступили в фазі латентного процесу: збільшення ІАП від 1,61 до 2,55 асоціюється із ростом ІІЗН від 0,758 до 0,860. Нарешті у випадках фази ремісії чи асептичного уролітіазу кут нахилу вектора ще менший, проте характер динаміки залишається незмінним: поліпшення стану адаптації (від 2,46 до 3,29) супроводжується поліпшенням клінічного стану ліквідаторів (від 0,841 до 0,888). В цілому, прийнявши ІАП в якості факторної ознаки, а ІІЗН – в якості результативної, можна констатувати, що стан адаптації прямо визначає стан валідності особи на 88,0%. Іншими словами, покращення клінічного стану хворого в значній мірі визначається адаптогенною дією бальнеотерапевтичного комплексу. В світлі даних, приведених в підрозділі 6.4, уявляється, що реалізація впливу адаптивних гормонів на клінічний стан хворого опосередковується через захисні системи організму, передовсім імунну.

Рис. 12.1. Зв'язок між індексом адаптації (ІАП) та інтегральним індексом збереження норми (ІІЗН)



В табл. 12.2 зібрано індекси Т Лося-Сердюка, які характеризують стан тієї чи іншої ланки імунітету, та доповнювальні до них індекси Н Harrington, які відображують модуль вираженості відхилення ланки від норми, тобто імунодисфункцію. На їх основі обчислені інтегральні індекси імунного статусу (ІІС) та імунодисфункції (ІІД) як середньгеометричні індексів Т і Н стану чотирьох ланок імунітету у хворих трьох груп на початку і наприкінці бальнеотерапії, з наступним співставленням їх із відповідними інтегральними індексами збереження норми.

Таблиця 12.2

Вплив бальнеотерапії на стан окремих ланок імунітету та імунний статус в цілому

	Група КПН (n)			КПН, фаза ремісії (40)		Латентна фаза КПН (20)		Активна фаза КПН (10)	
№	Ланка імунітету	I		П	К	П	К	П	К
1.	Фагоцитарна	18	Н Т	0,201 0,799	0,172 0,828	0,245 0,755	0,188 0,812	0,565 0,435	0,240 0,760
2.	Т-клітинна	9	Н Т	0,145 0,855	0,097 0,903	0,322 0,677	0,157 0,843	0,336 0,664	0,196 0,804
3.	В-клітинна	9	Н Т	0,242 0,758	0,239 0,761	0,373 0,627	0,223 0,777	0,472 0,527	0,233 0,767
4.	Кіллерна	3	Н Т	0,154 0,846	0,081 0,919	0,224 0,776	0,127 0,873	0,223 0,777	0,135 0,865
5.	Інтегральні індекси	39	ІІД ІІС	0,197 0,803	0,171 0,829	0,298 0,702	0,186 0,813	0,490 0,510	0,222 0,778

Примітки: 1. I – кількість врахованих показників.

2. Н – індекс Harrington вираженості відхилення ланки від норми.

Т – індекс Лося-Сердюка стану ланки (доля норми).

Як бачимо на рис. 12.2, відчутне зміщення вектора імунного статусу в напрямку нормалізації асоціюється з співрозмірним поліпшенням клінічного стану хворих на активний КПН. Динаміка хворих на латентний КПН, тобто з кращих стартових позицій, менш відчутна, проте має чітке скерування до точки з координатами 1;1. Нарешті, в третій групі, початково максимально наближеній до норми-мети, динаміка обох індексів мінімальна. Складається враження, що існує гранична точка координатної площини, до якої бальнеотерапія спроможна довести стан імунітету та валідності пацієнта, незалежно від його початкового стану (стартової позиції).

Звідси витікає пропозиція оцінювати ефективність клініко-імунологічної реабілітації не за абсолютним чи відносним приростом інтегральних індексів валідності і імунітету, а за мірою наближення точки (стану) на площині координат до норми, якою є точка з координатами 1;1. Дійсно, незначні зміщення на площині параметрів осіб з початково найбільш наближеним до норми станом здоров'я аж ніяк не є свідченням низької ефективності бальнеотерапевтичного комплексу.

Ті ж точки, розглянуті в іншому аспекті (рис. 12.3), демонструють майже лінійну пряму залежність ІІВ від ІІС. А на рис 12.4 показано, що динаміка ІІС практично цілком визначає динаміку ІІВ. Іншими словами, клінічний ефект бальнеотерапії детермінується її імунотерапевтичною дією.

Рис. 12.2. Сумісна динаміка інтегрального індексу Т імунного статусу (ІІС) та інтегрального індексу Т збереження норми (ІІЗН) ліквідаторів в результаті бальнеотерапії на курорті Трускавець

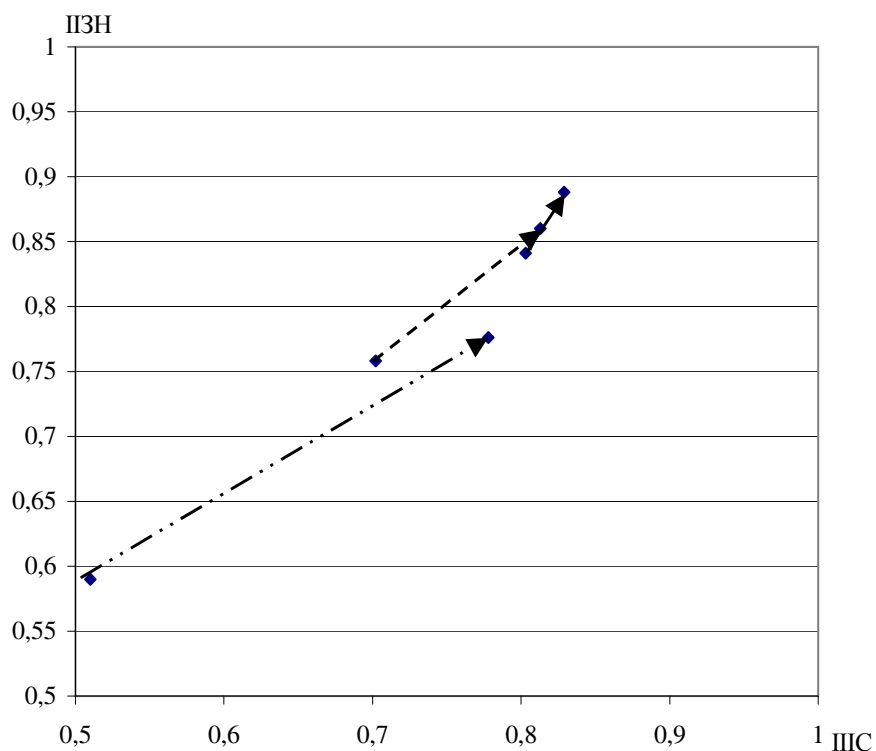


Рис. 12.3. Зв'язок між інтегральним індексом імунного статусу (ІІС) та інтегральним індексом валідності (ІІЗН)

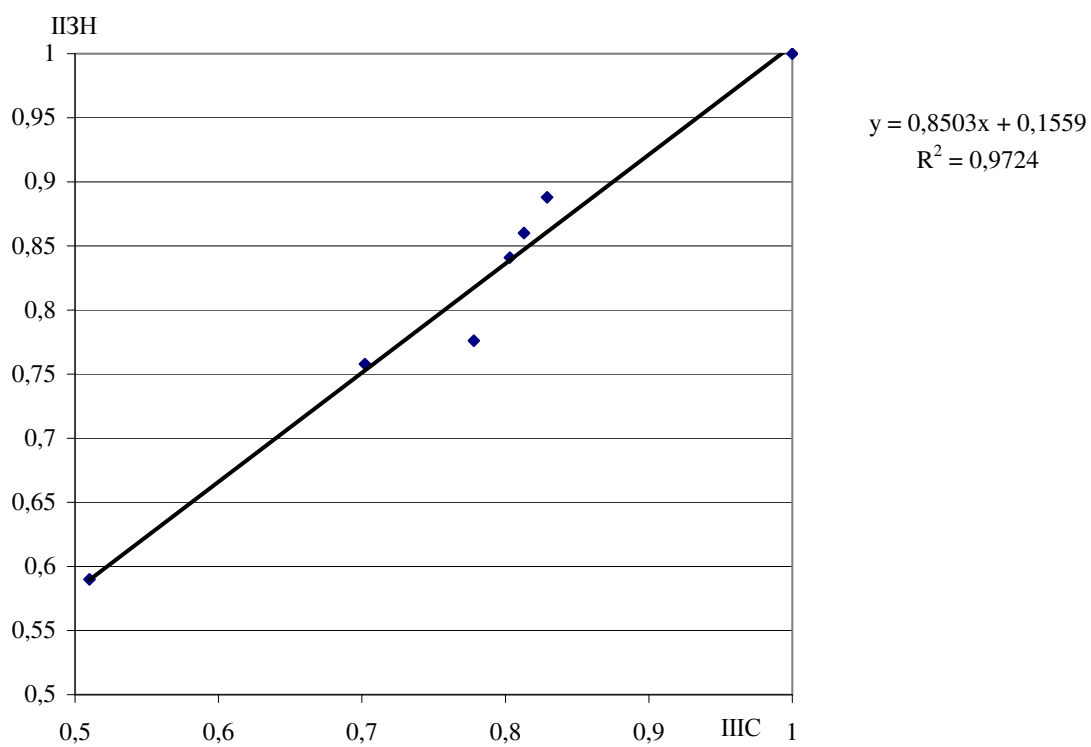


Рис. 12.4. Зв'язок між інтегральним індексом імунодисфункції (ІІД) та інтегральним патологічним індексом (ІПІ)

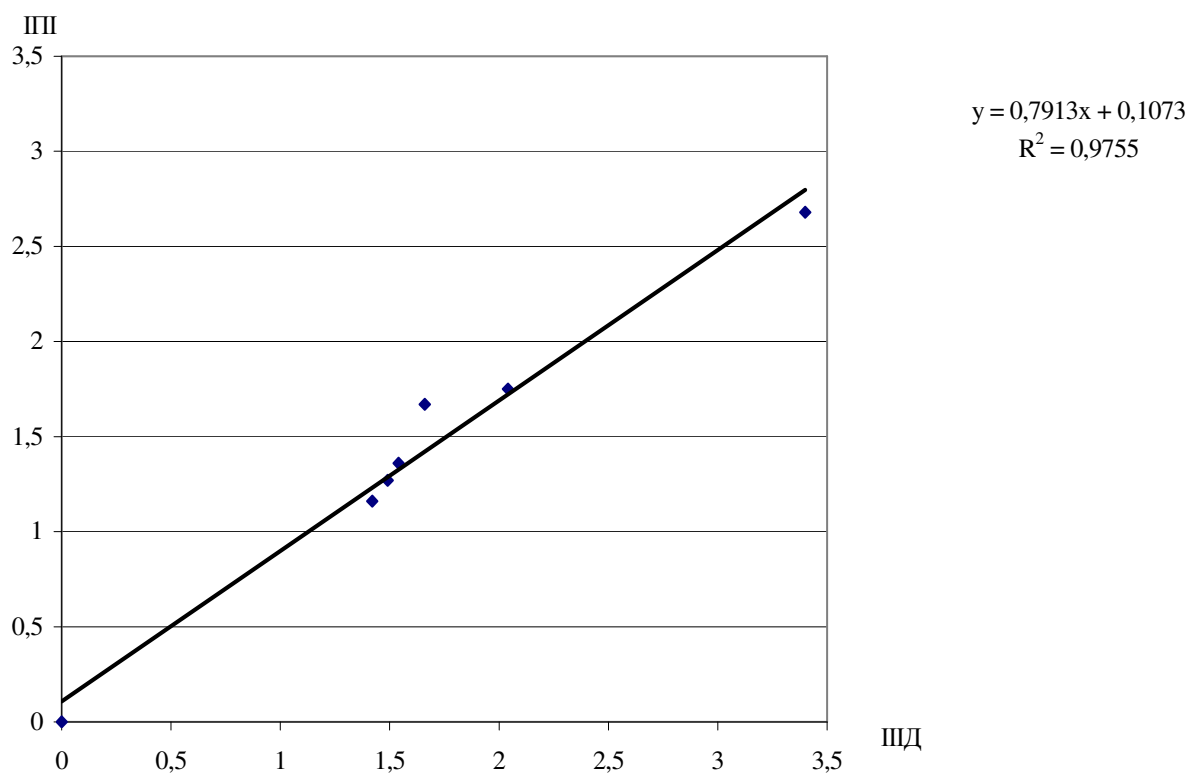


Рис. 12.5. Сумісна динаміка інтегральних індексів ІІД імунодисфункції (ІІД) та патології (ІПІ) ліквідаторів в результаті бальнеотерапії на курорті Трускавець

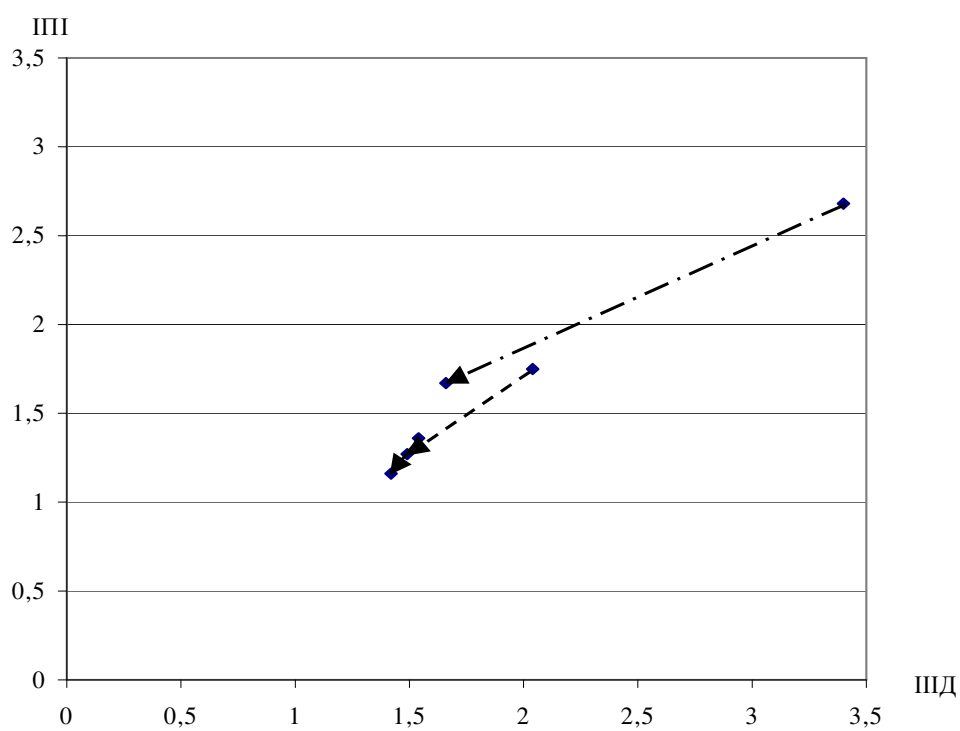


Рис. 12.6. Детермінація клінічного ефекту бальнеотерапії її імуномодулюючим ефектом (за динамікою інтегральних індексів Т)

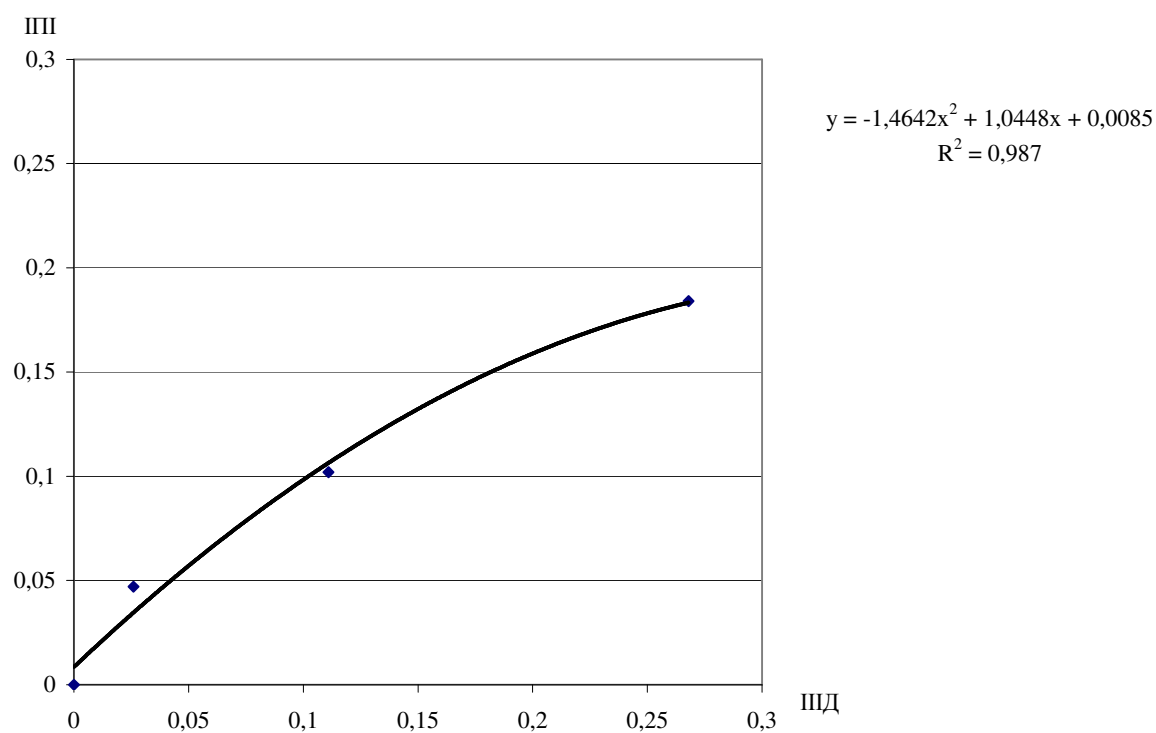
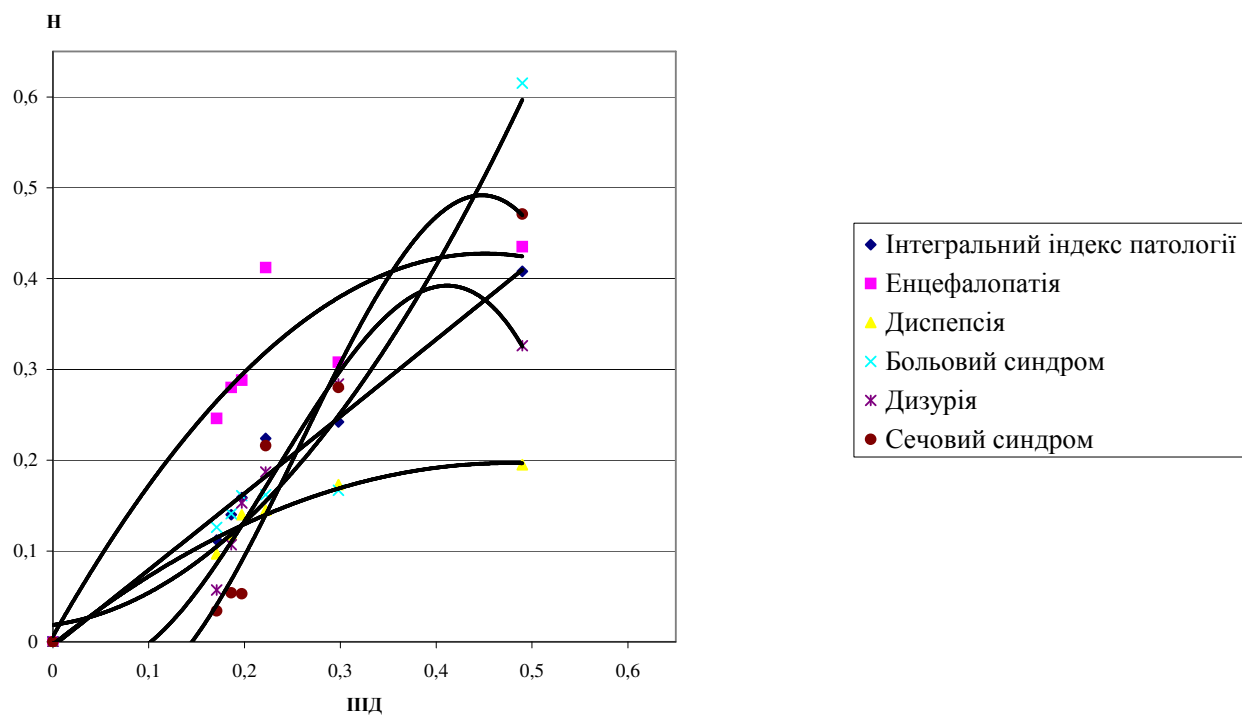


Рис. 12.7. Детермінація інтегральним індексом імунодисфункції (ІІД) вираженості (Н) головних клінічних синдромів



Позаяк між індексами t і d існує інверсна логарифмічна залежність ($d = -3,76 \ln t + 0,71$; $R^2=0,77$), викладене цілком прийнятне і при використанні для оцінювання індексу D , з тією різницею, що “метою” бальнеотерапії є точка на площині з координатами $0;0$, що відображує відсутність відхилення від норми імунітету та вираженості симптомів хвороби (рис. 12.5,12.6).

Розглянемо тепер, як впливає інтегральний індекс імунодисфункції (ІІД) на вираженість окремих синдромів. Як видно на рис. 12.7, загальна тенденція полягає в тому, що чим відчутніша імунодисфункція, тим вираженіший той чи інший синдром. Разом з тим, міра прямої детермінації окремих синдромів різна. Зокрема, больовий синдром визначається імунодисфункцією на 86,5%, дизуричний – на 86,1%, диспепсичний – на 83,0%, натомість синдром енцефалопатії – лише на 71,9%.

Виявлено різну міру зумовленості окремих клінічних синдромів з боку окремих ланок імунітету. Так, больовий синдром в максимальній мірі визначається ступенем пригнічення фагоцитарної ланки – на 95,6%, в меншій мірі – на 69,6% - активізацією В-ланки, натомість пригнічення Т- і кіллерної ланок імунітету визначає вираженість больового синдрому лише на 56,3% і 49,3% відповідно.

Дизуричний синдром, навпаки, максимально визначається вираженістю депресії Т-ланки – на 96,4%, слабше – К-ланки (на 91,6%) і ступенем активізації В-ланки (на 83,9%), тоді як міра зумовлення депресією фагоцитарної ланки складає лише 74,6%. Диспепсичний синдром найбільш залежний від К-ланки (на 94,1%), а також В-ланки – на 89,7% і Т-ланки – на 86,7%, тоді як від фагоцитарної ланки – лише на 71,6%. Вираженість енцефалопатії визначається відхиленням від норми всіх ланок приблизно в однаковій мірі – на 71,9% - 66,3%.

Інтегральний індекс патології, з врахуванням сечового синдрому, визначається станом кожної ланки імунітету приблизно в однаковій мірі: фагоцитарної – на 94,9%, В-клітинної – на 88,0%, Т-клітинної – на 86,7%, кіллерної – на 79,4%.

Стан гемостазу визначає вираженість клінічних синдромів в значно меншій мірі. Значуща кореляція прокоагулянтних систем виявлена лише із вираженістю енцефалопатії ($r = 0,55$) та диспесії ($r = 0,43$), а індексу антикоагулянтних систем – лише із енцефалопатією ($r = 0,42$). Із інтегральним індексом патології лінійна залежність відсутня: коефіцієнти лінійної кореляції складають 0,175 і 0,014 для про- і антикоагулянтного індексів відповідно. Разом з тим, детальніший аналіз дозволив виявити нелінійну, близьку до періодичної залежність ІІІ від прокоагулянтного індексу.

Отже, клінічний стан ліквідаторів в тій чи іншій мірі детермінується станом окремих ланок захисних систем організму, стан котрих, в свою чергу, визначається станом адаптації. Поліпшення останньої, як прояв адаптогенної дії бальнеочинників курорту, закономірно мінімізує вираженість імунодисфункції, зменшуючи як депресію фагоцитарної, кіллерної і Т-ланок, так і активізацію В-ланки, що сприяє редукції клінічних синдромів.

РОЗДІЛ 13

ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ШЛЯХОМ ДОДАТКОВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОАДАПТОГЕНІВ

Відомо, що під радіопротекторами розуміють речовини різного походження, які підвищують стійкість організму до іонізуючої радіації. По часу дії радіопротектори поділяють на профілактичні (ефективні до опромінення) та терапевтичні (ефективні після опромінення).

За походженням розрізняють синтетичні (меркаптоалкіламіни, індоліалкіламіни, карбамати, феноли тощо) і природні (біологічні) радіопротектори. Синтетичні радіопротектори виявилися непридатними для застосування в ситуації, що склалася після чорнобильської катастрофи, в той час як природні радіопротектори стали препаратами вибору завдяки поєднанню цілого ряду позитивних властивостей – радіопротекторних, адаптогенних, антиоксидантних, антистресорних, гемо- та імуностимулюючих тощо. До них належать препарати аралієвих і інших рослин (фенольні сполуки), продукти моря, бджолоїної отрути, амніону, епіталамо-епіфізарної ділянки мозку [55-60].

Оскільки адаптогени підвищують опірність організму до широкого спектру несприятливих факторів довкілля різної природи, є підстави передбачати, що іонізуюча радіація не стане винятком. Іншими словами, адаптогени повинні чинити також і радіопротекторну дію.

Отож перейдемо до огляду результатів експериментів, в котрих досліджувалася профілактична і лікувальна дія адаптогенів при опроміненні.

За даними Брехмана И.И. [83], профілактичне введення мишам жень-шеню зменшувало їх смертність після опромінення дозою 5,60 Гр з 55% до 41%; ще ефективніше діяв інший адаптоген – елеутерокок, зменшуючи смертність до 25%. В іншому експерименті цього ж автора обидва адаптогени попереджували порушення функції статевих залоз у самок мишей, зумовлені опроміненням (4,0 Гр).

Групою дослідників [243] був випробуваний новий адаптогенний комплексний препарат кардекаїм, в котрий входять речовини з 4 рослин – карагани, дев'ясила, кардамону та імбиру. Виявлено, що якщо в контрольних групах мишей середня тривалість життя після опромінення складала 11 днів (4,50 Гр), 7 днів (5,50 Гр) і 3 дні (6,50 Гр) при 100%-й смертності, то профілактичне введення кардекаїму продовжувало тривалість життя до 19, 15 і 10 днів і зменшувало летальність до 50%, 70%, 90% відповідно дозі опромінення. Ще раз було підтверджено захисну дію жень-шеню, котрий використовувався в якості еталона: середня тривалість життя та смертність складала для дози 4,50 Гр 20 днів і 60%; 5,50 Гр – 15 днів і 70%; 6,50 Гр – 7 днів і 90%.

Концентрат кореня солодки, котра вважається адаптогеном, добавлюваний щуром в питтєву воду протягом 4-х тижнів, не знижував їх смертності після γ -опромінення дозою 6 Гр: вона складала, як і в контролі, 90%, в той час як класичний радіопротектор цистамін зменшував її до 30%. В іншому експерименті гліцирам – основне діюче начало кореня солодки – не продовжував тривалості життя тваринам після опромінення їх абсолютною летальною дозою (8 Гр), котра складала 5,3 дня проти 4,5 дня в контролі; правда, і цистамін за цих умов виявився неефективним – 5,8 дня.

Отже, адаптогени чинять радіопротективну дію – при попередньому введенні захищають організм від смертельного поразення радіацією. Але їх захисна дія не повинна переоцінюватися, адже виживають далеко не всі тварини, що опромінені, а лише найстійкіші з них.

З метою вивчення лікувальної дії адаптогенів при гострій променевої хворобі останню моделювали шляхом одноразового рентгенівського опромінення дозою 4,0 Гр і через добу починали вводити препарати протягом місяця через день. Виявилося, що в контрольній групі мишей, котрим вводили фізрозчин, протягом місяця загинуло 84% тварин, середня тривалість їх життя складала 11,5 дня. Смертність серед мишей, котрі одержували жень-шень, зменшувалася до 60%, а середня тривалість життя – продовжувалася до 14,6 дня. Ще ефективніше діяв елеутерокок: відповідні цифри склали 24% і 18,3 дня. Крім того, тварини, що одержували адаптогени, менше втрачали в масі тіла. Автор прийшов до висновку, що лікувальна дія адаптогенів проявляється не в періоді первинних реакцій і не в прихований період, а під час розпаду гострої променевої хвороби [83].

Застосування препарату кореня солодки протягом до- і післярадіаційного періоду при дозі гамма-опромінення 5 Гр знижувало смертність щурів – 40-50% до 20-30%. При вищій дозі опромінення (6 Гр), котра викликала смерть 85% тварин, як солодка, так і гліцирам (в оптимальних дозах) виявилися ще ефективнішими – зменшували смертність відповідно до 60% і 50%, що наближало їх до цистаміну (30%). Однак ці препарати не продовжували суттєво тривалості життя щурів при опроміненні їх абсолютною летальною дозою (8 Гр). Застосування солодки в чисто лікувальному варіанті зменшувало смертність від дози 5 Гр з 40% до 10%.

Значно більший інтерес викликають дані про лікувальну дію адаптогенів при хронічній променевої хворобі. У щурів хронічну променеву хворобу моделювали шляхом опромінення їх γ -променями, джерелом котрих служив радіоактивний Со, по 18 годин щоденно, в результаті чого добова доза складала 0,55 Гр. Крім того, щурі піддавалися додатковому негативному впливу – “трясці і вібрації”, щоб обтяжити їх стан. В першій серії дослідів щурі спочатку опромінювалися впродовж 60 днів, одержавши сумарну дозу 30,0 Гр. Після цього тварин розділяли на три рівні групи: контрольну, котра одержувала 20% спирт, тобто розчинник, і дві дослідних, в котрих щурі лікувалися адаптогенами, одержуючи їх спиртові настійки через день впродовж 3-х місяців з 2-тижневими перервами. Встановлено, що якщо середня тривалість життя тварин контрольної групи складала лише 102 дні, то при лікуванні елеутерококом чи жень-шенем відповідно 190 і 191 день. Поряд з цим адаптогени не тільки прискорювали відновлення маси тіла, а й сприяли її нарощенню, в той час як в контролі маса тіла не

відновилася впродовж 3-х місяців. Сказане стосується і такого чутливого показника радіаційного ураження організму, як вміст лейкоцитів в крові. Якщо в контролі в кінці опромінення вміст лейкоцитів падав з 14 Г/л до 5-6 Г/л, і у відновлювальному періоді піднімався дуже повільно, досягаючи наприкінці першого місяця рівня 8 Г/л, другого – 9 Г/л, четвертого – 10 Г/л, то під впливом лікування адаптогенами відповідні цифри складали 9, 12 і 14 Г/л, тобто наступало повне відновлення. В другій серії дослідів щурі були поставлені в ще важчі умови: після одержання ними сумарної дози 30,0 Гр і початку лікування опромінення продовжувалося аж до смерті, так що сумарна доза досягала 70-75 Гр. Зрозуміло, це викликало важку форму хронічної променевої хвороби, котра проявлялася у контрольних щурів різким схудненням (до 50% початкової маси), лейкопенією (до 22%), ретикулопенією (до 23%), тромбоцитопенією (до 43% від початкової величини); середня тривалість життя складала лише 45 днів. Введення елеутерококу за таких умов протягом 2-3 місяців майже відновлювало початкову масу тіла і значно покращувало картину крові, продовжувало середню тривалість життя до 67 днів (цит. за [5]).

Комплекс фізіологічно активних речовин – амніоцен, який виділено з амніону людини, з одного боку, чинить адаптогенну дію, котра проявляється в мобілізації функціональної відповіді наднирників на велоергометричне навантаження, підвищенні знижених рівнів кортизолу, тестостерону і пролактину [362,363], а з другого – має протипроменеву ефективність. Так, щоденне введення амніоцену щурам, підданим одноразовому рентгенівському опроміненню в дозах 4 та 6 Гр протягом 30 днів з розрахунку 10 мг/кг, підвищувало виживання на 30 добу з 35% до 70%, (6 Гр) і з 70% до 95% (4 Гр): на 60 добу пострадіаційного періоду гинули всі щури контрольної групи, опроміненої дозою 6 Гр, тоді як в дослідній залишалися живими 60%. При цьому у дослідних тварин вміст лейкоцитів і тромбоцитів на 7 добу після опромінення був вищим, ніж у контрольних, відмічалася швидше і повніше відновлення формених елементів в периферійній крові.

Вода Нафтуса, про адаптогенні властивості котрої вже було вказано, володіє також і радіопротекторними властивостями. За даними Пухової Г.Г. і Мойсєєвої Н.П. (цит. за [5]), курсове напоювання щурів, у котрих внаслідок дворічного перебування в природних умовах зони відчуження наступила функціональна недостатність кісткового мозку, водою Нафтуса Збручанського родовища сприяло зростанню в ньому кількості молодих форм мієлоїдного ряду з 7,1 Г/л до 10,7 Г/л, загальної кількості лейкоцитів у периферійній крові – з 6,0 Г/л до 15,0 Г/л, нейтрофільних гранулоцитів – з 2 Г/л до 3,5 г/л, тобто повному відновленню. Ще через місяць відновлювалася клітинність кісткового мозку – до 18,0 Г/л. Досягнуті зміни зберігалися протягом 5-6 місяців після повернення тварин у Чорнобиль і поєднувалися з продовженням тривалості їх життя до нижньої межі норми.

В експериментах на щурах [234] кістково-мозковий синдром у щурів моделювався шляхом їх триразового рентгенівського опромінення в сумарній дозі 4 Гр, що призводило до зниження кількості мієлокаріоцитів з 1253 до 564-590 Г/л, лейкоцитів периферійної крові – з 14,5 до 6,2-6,5 Г/л, тромбоцитів – з 310-313 до 132-139 Г/л. Тритижневе напоювання щурів водою Нафтуса Трускавецького родовища, як в превентивному варіанті (почате одночасно з опромінюванням), так і в терапевтичному (почате після променевого впливу), покращувало функціональну активність кісткового мозку. Про це свідчить підвищення кількості мієлокаріоцитів до 928 Г/л, лейкоцитів – до 9,0-10,4 Г/л і тромбоцитів – до 195-200 Г/л проти 804 Г/л, 8,55 Г/л і 146 Г/л відповідно у тварин, котрі одержували водопровідну воду.

В інших дослідях цієї ж лабораторії вивчався вплив води Нафтуса на відновлення еритропоезу після радіаційного ураження. Встановлено, що двотижневе введення щурам, опроміненим в сумарній дозі 2 Гр, води Нафтуса джерела 15 Східницького родовища, котра містить окрім органічних речовин ще й залізо (29-61 мг/л), приводить до повного відновлення сироваткового заліза, гемоглобіну і кількості еритроцитів; це поєднувалося з відновленням нормальної гістологічної будови слизової тонкої кишки і щільності ендокриноцитів в ній [234]. В наступній роботі цитованих авторів радіаційна анемія викликалася рентгенівським опроміненням в дозі 4 Гр, що призводить до зменшення ретикулоцитів в 1,6 раза, еритроцитів – на 7% і гемоглобіну – на 13%. Протягом 16-денного післярадіаційного періоду у контрольних тварин, напоюваних водопровідною водою, чисельність еритроцитів і ретикулоцитів продовжувала падати, в той час як у щурів, котрим вводили воду Нафтуса Трускавецького родовища, розвивався ретикулоцитоз і відновлювався вміст еритроцитів. Ефект Нафтусі відтворювався її біотехнологічним прототипом, отриманим шляхом мікробної біотрансформації озокериту, що свідчить про діюче начало, не зв'язане з присутністю заліза [265].

В лабораторії Малюка В.И. (цит. за [5]) радіопротективну дію препаратів оцінювали за їх впливом на метаболічні зміни, викликані пролонгованим гама-опроміненням в малих дозах. Встановлено, що сукцинат натрію, раніше відомий як адаптоген і антиоксидант, нівелює активацію супероксиддисмутази еритроцитів, зниження вмісту “середніх молекул” сироватки і її пептидів, посилює активацію каталази сироватки, зумовлені 30-денним опроміненням щурів в сумарній дозі 0,28 Гр. В іншій роботі показано, що відвар коріння лапчатки прямостоячої і настій трави тисячелистника знижують активність супероксиддисмутази еритроцитів щурів, підвищену внаслідок γ -опромінення протягом 3 тижнів в дозах 30 і 90 сГр.

В ряді робіт показано, що адаптогени поєднують в собі властивості радіопротекторів і декорпорантів. Під останніми, як відомо, розуміють речовини і фармакологічні препарати, які прискорюють виведення із організму радіонуклідів. До них належать: комплексони, іонообмінні смоли, сорбенти, пектини, альгірати, ферроцин тощо [451]. Пошук декорпорантів природного походження привів до космолу, мідійного гідролізату МИГИ-К, сукцинату натрію, збору лікарських трав “Карпатський чай”.

Виявилася, що мідійний гідролізат МИГИ-К, відомий раніше як адаптоген і радіопротектор, прискорює виведення із організму щура інкорпорованого радіонукліду ^{137}Cs , що проявлялося в нижчому на 10-12% рівні

радіоактивності тіла, а також окремих органів і тканин через 7-30 днів від одноразового затруєння [451]. Вже згадуваний пептидний комплекс, виділений із амніону людини, ін'єкований регулярно щурам, затруєним ^{137}Cs , сприяв виведенню через 30 діб 92% початково введеної активності радіонукліду проти 75% у щурів, яким впорскували фізрочин і 60% - у контрольних. Розрахована ефективність радіозахисної дії препарату склала 79%. Відвар лікарських рослин (астрагал, бузина, звіробій, кропива, глід, липа, корінь кульбаби, м'ята перцева, шипшина, дев'ясил) – фіточай “Карпатський” – при напоюванні щурів, підданих γ -опроміненню (50 рад), зменшував радіогенні зміни імунітету (зростання рівня ЦІК, зменшення впливу сироваткового супресорного фактору, α -2-антитрипсину, субпопуляції Т-супресорів), тобто чинив імуномодуючу дію, а також інтоксикацію і сприяв нормалізації функції щитовидної залози [130]. В іншому дослідженні було виявлено здатність цього препарату прискорювати виведення з організму щурів ^{137}Cs . Препарат “Він-Віта”, що являє собою поліфенольний комплекс виноградної вижимки і володіє радіопротекторними властивостями, водночас прискорює виведення цезію з організму корів. Нарешті, як стверджують Пухова Г.Г. і Мойсеева Н.П. вода Нафтуса Збручанського родовища, при курсовому напоюванні щурів, котрі протягом 1 року знаходилися в м. Чорнобилі і мали питому активність ^{137}Cs в межах 30-80 нКі/кг, ^{134}Cs – 1-9 нКі/кг, зменшувала її на 1,5-2 порядки (цит. за [5]). Результати Івасівки С.В. та ін. [234] із застосуванням води Нафтуса Трускавецького родовища у щурів, одноразово затруєних ^{137}Cs в дозі 480-500 Бк, не такі сенсаційні, але і з них витікає, що після 30 днів напоювання активність радіонукліду знизилась у 8,1 раза проти 5,6 раза в контролі (вода з крану), період напіввиведення скорочувався з 12 до 10 днів.

Відомо про зменшення накопичення в організмі щурів радіонуклідів ^{137}Cs і ^{85}Sr (при їх щоденному надходженні) під впливом флавоноїдних сполук, рослинного препарату соргол, поліфенольного комплексу із гречки, відвару кореня солодки [5].

В клінічних спостереженнях радіопротекторну дію рослинних адаптогенів оцінювали в основному за їх здатністю відновлювати порушення в антиоксидантному, імунному і гематологічному статусі потерпілих.

На думку Дранника Г.Н. и др. [189], рослинні адаптогени, поряд з іншими засобами, доцільно застосовувати на другій стадії – субкомпенсації, яка характеризується зниженням функціональної активності одних і активізацією інших імунокомпетентних клітин, регуляторним дисбалансом.

Показано, що фітододатки до раціону (петрушка, кріп, базилік, котовник, зародки пшениці, чорний перець тощо), які володіють антиоксидантними і біостимулюючими властивостями, підвищують у осіб з високим вмістом радіонуклідів активність каталази, знижують рівень малонового діальдегіду, що супроводжувалося тенденцією до нормалізації зниженого вмісту в крові Т-лімфоцитів, в тому числі Т-гелперів, а також імуnoreгуляторного індексу, в той же час як гіперімуноглобулінемія зберігалась. Вже згадуваний фіточай “Карпати” у ліквідаторів аварії нормалізував імунний статус, стан перекисного окислення ліпідів, підвищував м'язеву працездатність; у дітей із зони радіоактивного контролю – покращував імунологічні, гематологічні і біохімічні показники. Фітопрепарат “Полісол” зумовлював зростання зниженого вмісту лейкоцитів, ліквідацію їх якісних змін у підлітків, що зазнали впливу радіації. Вживання ягід брусниці ліквідаторами протягом 2-3 тижнів викликав позитивну динаміку показників клітинного і гуморального імунітету, що поєднується із зниженням на 53% вмісту інкорпорованого радіонукліду ^{137}Cs . Позитивний вплив на імунний статус жителів 30-кілометрової зони чинили бальзами з рослинної сировини, що містить біостимулятори. Застосування екстракту кореня солодки голої нормалізувало у потерпілих знижену фагоцитарну активність, знизило концентрацію аутоантитіл. Безалкогольний бальзам “Ілля Муромець”, приготовлений на основі 12 лікувальних трав, підвищував імунний статус, сприяв росту вмісту лімфоцитів, еритроцитів, гемоглобіну і тромбоцитів у дітей із зон жорсткого радіаційного режиму. Німецький фітопрепарат Esberitox N, вживаний протягом 10 днів, чинив нормалізуючу дію у ліквідаторів на знижені показники Т-лімфоцитів, Т-гелперів, В-лімфоцитів, підвищені – IgG, помірно збільшував кількість лейкоцитів і тромбоцитів, не впливаючи на показники червоної крові. Китайський фітопрепарат “Сяньди” у школярів із зон радіоактивного забруднення сприяв нормалізації вмісту IgG, А, М, лізоциму, збільшував вміст еритроцитів і гемоглобіну, підвищував м'язеву і розумову працездатність (цит. за [5]).

Отже, адаптогени здатні як пом'якшувати пошкодження організму радіацією при їх профілактичному застосуванні, так і прискорювати його одужання при лікувальному застосуванні. Обидва ефекти є наслідком, а вірніше проявом підвищення під впливом адаптогенів загальної (неспецифічної) опірності організму до дії несприятливих (пошкоджувальних) чинників довкілля фізичної, хімічної та біологічної природи.

Впродовж останнього десятиріччя одним із напрямків досліджень Трускавецької бальнеологічної школи є пошук методів посилення адаптогенної дії води Нафтуса. З огляду на спільність “мішеней” найкращих результатів слід було очікувати від сумісного застосування адаптогенів рослинного походження. Одним із численних адаптогенів є вітчизняна фітокомпозиція “Бальзам Кримський”. За результатами експериментального дослідження [5], проведеного на базі відділу експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, було отримано патент на винахід “Адаптогенний засіб” (Пат. № 94052398 Україна МКІ⁵ А 61К31/00). В клініко-фізіологічному дослідженні, проведеному Алексєєвим О.І. на базі санаторію “Перлина Прикарпаття” МВС і узагальненому в його кандидатській дисертації [18] та колективній монографії “Адаптогени і радіація” [5], показано сприятливий вплив фітоадаптогену, включеного в стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, на параметри імунітету, неспецифічного захисту, гемостазу, розумової та фізичної працездатності у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та школярів, котрі мешкають на теренах, забруднених радіонуклідами. В 1997 р. Грінченком Б.В. в складі групи клінічної бальнеології та фітотерапії, створеної як

підрозділ відділу експериментальної бальнеології, дослідження в цьому напрямку були продовжені. При цьому задіяні раніше методики були значно поглиблені, крім того, вперше було застосовано методики оцінки стану вегетативного гомеостазу, психо-фізіологічного статусу, центральної гемодинаміки, холекінетики, ліпопероксидації, білково-азотистого, ліпідного і вуглеводного обмінів [21,153-161,163].

Перше дослідження було нами здійснено у формі клініко-фізіологічного експерименту, проведеного в дитячому санаторії "Джерело" МОЗ за участю дітей обох статей віком від 10 до 13 років, які прибували на планову реабілітацію з теренів Маневицького, Камінь-Каширського та Любешівського районів Волині, найбільш забруднених радіонуклідами. Згідно з картою розподілу ^{137}Cs в ґрунтах України, складеною Оставненко А.І. [391], щільність радіонукліду там складає 4-185 кБк/м², за даними радіаційної служби [508] – 37-93 кБк/м². Це значно вище, ніж на переважній більшості забруднених теренів (4-18,5 кБк/м²), проте нижче, ніж на найзабрудненіших (185-1850 кБк/м²). Доаварійний фон: 0,7-1,5 кБк/м². З огляду на те, що коефіцієнт переходу ^{137}Cs в ланцюзі ґрунт-молоко для західної гілки радіоактивного сліду складає 2,8 нКи/л/Ки/км², що в 2-5 раз переважає такий для південної та східної віток, вміст цього радіонукліду в молоці коливається в межах 1-500 Бк/л проти фонових 0,1-0,3 Бк/л. Активність інкорпорованого ^{137}Cs , за даними γ -спектрометрії ("ЛВЛ" типу "Скринер-3М"), складала при поступленні в середньому 410±60 Бк на весь організм або 11±2 Бк/кг, коливаючись від 1 кБк до рівня, нижчого від порогу чутливості приладу (150 Бк), що задовільно узгоджується з положенням про молоко як основне (на 1/3) джерело інкорпорованого ^{137}Cs [609]. З другого боку, такий стан є типовим для дитячого контингенту курорту Трускавець, підлеглого реабілітації. Так, за даними Стеценка Г.І. та ін. [516], із 4668 дітей, обстежених впродовж 1995 року, у 33% активність радіоцезію в організмі не перевищувала 100 Бк, у 63,5% знаходилась в межах 0,1-2 кБк, у 3% - 2-8 кБк, у 0,5% - перевищувала 8 кБк. В попередньому дослідженні Стеценка Г.І. та ін.[517], інкорпорація радіоцезію у 35 дітей з Народицького району Житомирщини (щільність забруднення понад 185 кБк/м², активність в молоці – 270-360 Бк/л), розрахована за екскрецією його з добовою сечею (6,72±1,39 Бк/л), склала 466±102 Бк. Слід відзначити, що середній вміст ^{137}Cs в організмі дитячого населення зони жорсткого контролю на порядок вищий - 4070 Бк [415].

Позаяк реабілітація проводилася в плановому порядку, переважна більшість школярів не мали соматичної патології, лише у 1/3 діагностовано хронічні захворювання (гастродуоденіт, холецистохолангіт).

Симптоми енцефалопатії (підвищена втомлюваність, слабкість, головний біль, розлади сну) виявлено у всіх обстежених. Серед них у 40% школярів вираженість цього синдрому оцінена як дуже слабка, у 54% – як слабка, і лише у 6% – як середня. Пересічний індекс Н енцефалопатії склав 0,226, в тому числі серед 42% дітей без соматичної патології - 0,194; серед 18% із діагностованим хронічним холецистохолангітом – 0,236; серед 17% із наявністю холецистохолангіту і гастродуоденіту – 0,246; серед школярів без соматичної патології – 0,261.

З-поміж 35% школярів із хронічною патологією органів травлення больовий синдром (постпрандіальні болі в пілородуоденальній зоні, пальпаторна болючість в мезогастрії, напруження м'язів живота) у 26,5% оцінено як слабо виражений, у 8,5% – як середньо виражений. Пересічний індекс Н склав 0,337, при цьому не виявлено розбіжностей між групами із одинокою чи поєднаною патологією (0,330 і 0,343 відповідно). Натомість вираженість диспепсичного синдрому (відрижка, нудота, печія, зниження апетиту) констатована на 20% вищою в групі із 2 нозоформами (0,328 проти 0,393). Ці розбіжності зумовлені дещо вищою частістю середньої вираженості симптому (50,0% проти 20,0%) і відповідно нижчою – слабкої вираженості (50,0% проти 80,0%).

Стан пристосувально-захисних механізмів оцінювали за загальною адаптаційною реакцією, з використанням шкали індексів Поповича І.Л., екскрецією з сечею 17-ОКС і 17-КС, тестом "сидячи-стоячи" Тесленка.

Розумову працездатність оцінювали за коректурним тестом. Рівень фізичної працездатності визначали методом східцевої проби в модифікації Душаніна С.А. та ін., з обчисленням індексу працездатності за формулою, модифікованою Поповичем І.Л. [5]. Разом з тим, ми обчислювали класичні індекси PWC_{170} та VO_2max . З огляду на детермінованість рівня фізичної працездатності статтю та віком, отримані показники співвідносили з належними. Про стан систем транспорту кисню судили за даними проби Штанге і вмістом в крові гемоглобіну. Імунний статус оцінювали за тестами І і II рівнів згідно з меморандумом ВООЗ (1980), користуючись уніфікованими методиками.

Для отримання референтних показників обстежили 30 здорових школярів аналогічного віку, жителів Трускавця.

За результатами первинного обстеження було сформовано три приблизно рівноцінні за статеві-віковим складом та функціональним станом групи: контрольну, члени якої отримували стандартний бальнеотерапевтичний комплекс СБТК (пиття води Нафтуся, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК), та дві дослідні: з додатковим призначенням жень-шеню виробництва "Лубнихімфарм" (по 1 мл настійки 1:10 на 70°-му етиловому спиртї, яку розчиняли у воді Нафтуся перед вживанням) чи бальзаму "Кримський" виробництва радгоспу-заводу "Нижнегірський" (по 5 мл, розчинених у воді Нафтуся). В контрольній групі до вживаного об'єму біоактивної води додавали 5 мл суміші, що містила, за аналогією з бальзамом, 43° етилового спирту і 22% цукру. Повторне тестування проводили через 12 днів.

Констатовано, що під впливом СБТК суттєво підвищується знижений рівень екскреції з сечею метаболітів глюкокортикоїдів, а також продовжує зростати початково підвищений рівень екскреції метаболітів андрогенів, джерелом яких, як відомо, є сітчаста зона кори наднирників та гонади. Це свідчить про активацію головних адаптивних систем: пітуїтарно-адренкортикальної та пітуїтарно-гонадної. Індекс Тесленка як маркер реактивності ще однієї адаптивної системи - симпато-адреналової - закономірно не змінюється. Індекс адаптації

Поповича як інтегральна характеристика загальної адаптаційної реакції організму, початково суттєво знижений, зростає на 71%, що є відображенням адаптогенної дії СБТК.

Комплекс, доповнений бальзамом, підвищує ІАП на 149%. Натомість вітчизняний препарат жень-шеню навіть дещо погіршує адаптогенну дію СБТК: приріст ІАП складає 33%.

За даними коректурної проби, СБТК сприяє підвищенню як швидкості обробки інформації, про що свідчить збільшення кількості пройдених за 120 сек знаків (КЗ), так і якості обробки, відображенням чого є зменшення кількості помилок (КП). В результаті індекс розумової працездатності S , обчислений за формулою:

$$S = (0,59 \text{ КЗ} - 2,8 \text{ КП})/120,$$

зростає на 29%.

Як бальзам, так і жень-шень, не впливаючи вірогідно на збільшення швидкості обробки інформації, підвищують її якість.

Початкова фізична працездатність, якщо судити за результатами степ-тесту, дещо перевищує належну, що узгоджується з підвищеним рівнем екскреції андрогенів, а також наявністю ваготонії. Остання зумовлює утримання на належному рівні часу затримки дихання на вдиху за рахунок підвищення ефективності використання кисню попри знижений вміст гемоглобіну. В результаті застосування СБТК стан фізичної працездатності та систем транспорту кисню майже не змінюється. Жень-шень прискорює реституцію пульсу через 1 хв після припинення стандартного навантаження, проте зменшує приріст часу затримки дихання, в результаті інтегральний ефект залишається аналогічним. Бальзам уповільнює приріст індексу тесту Душаніна і цілком нівелює поліпшення тесту Штанге, так що інтегральний ефект комплексу виявляється нижчим за контрольний.

Стосовно параметрів імунного статусу встановлено, що ні абсолютний, ні відносний загальний вміст лімфоцитів в усіх групах не відрізнявся від норми і закономірно не змінювався в процесі бальнеотерапії. Натомість серед окремих популяцій лімфоцитів констатовано суттєві відхилення. Це, передовсім, зниження вмісту Т-клітин за рахунок, головним чином, теофілінрезистентної субпопуляції та гелперів при нормальному чи на верхній межі норми рівні теофілінчутливої та супресорів в поєднанні із підвищенням вмісту 0-лімфоцитів, тобто функціонально неповноцінних, що узгоджується із зниженням їх функціональної здатності. Вміст NK-клітин виявився майже вдвічі зниженим. Пригнічення В-ланки виражене в меншій мірі, що зумовлено різноскерованими відхиленнями рівня імуноглобулінів, тобто правильніше слід говорити про імунодисфункцію. Це узгоджується з даними літератури і наших попередніх досліджень.

СБТК, не впливаючи на загальний вміст лімфоцитів, сприяв позитивним зрушенням вмісту його популяцій, а саме деякому підвищенню вмісту гелперів за рахунок, мабуть, експресії рецепторів на 0-лімфоцитах, оскільки вміст останніх суттєво знижувався. Це поєднувалося із відновленням функціональної здатності Т-лімфоцитів. Доповнення СБТК жень-шенем, як і слід було чекати, дало змогу досягти значно відчутнішого імуномодуючого ефекту. При цьому збільшення вмісту гелперів поєднувалося із зниженням вмісту супресорів. Разом з тим, жень-шень відвертає слабкий пригнічуючий вплив СБТК на В-ланку, реверсуючи його у легку стимуляцію.

Доповнення СБТК бальзамом "Кримський" в цілому не вплинуло на його дію стосовно Т-ланки, хоч слід відмітити зниження вмісту супресорів, як і в групі з жень-шенем. Натомість бальзам відчутніше відвертає несприятливі зміни В-ланки.

В результаті стандартної бальнеотерапії рівень натуральних кіллерів досягав нижньої межі норми. При цьому жоден із фітоадаптогенів на вміст NK-лімфоцитів не впливав.

Отже, класичний фітоадаптоген жень-шень, застосований сумісно із бальнеотерапевтичним комплексом курорту Трускавець, посилює стимулювальний ефект останнього на Т-ланку імунітету, реверсує його слабку пригнічувальну дію на В-ланку у стимулювальну, не впливаючи на ступінь стимуляції NK-ланки. Вітчизняний фітоадаптоген "Бальзам Кримський" не чинить додаткового впливу на Т- і NK-ланки, натомість в більшій мірі, ніж жень-шень, стимулює В-ланку імунітету.

На вміст нелімфоїдних елементів жоден із застосованих лікувальних комплексів впливу не чинив, мабуть, через відсутність відхилень від норми.

Натомість параметри активності, інтенсивності та завершеності фагоцитозу нейтрофілами крові, а також активність лізоциму слини, суттєво знижені, що відображує ослаблення неспецифічного захисту даної категорії осіб, під впливом СБТК значно підвищувалися, все ж не досягаючи в більшості зони норми. Додаткове призначення жень-шеню посилювало ефект. Бальзам "Кримський" потенціював ефект СБТК ще енергійніше, при цьому окремі параметри неспецифічного захисту не тільки відновлювалися, а й перевищували верхню межу норми.

Порівняльний аналіз впливу трьох бальнеофітотерапевтичних комплексів на окремі ланки віталітету показує, що включення жень-шеню у СБТК посилює сприятливий ефект останнього на розумову працездатність, неспецифічний захист, Т-ланку імунітету, спричиняє сприятливі зміни В-ланки, не впливає на фізичну працездатність і дещо погіршує ефект СБТК на стан адаптації. В цілому жень-шень потенціює сприятливий ефект бальнеочинників курорту Трускавець на віталітет. Бальзам "Кримський" стосовно одних ланок віталітету (стан адаптації, розумова працездатність, неспецифічний захист) переважає ефект класичного фітоадаптогена, а інших (фізична працездатність, Т- і В-ланки імунітету) - поступається, діючи на віталітет в цілому майже рівноцінно.

В іншому нашому дослідженні під спостереженням перебували 59 мужчин-ліквідаторів аварії на ЧАЕС (сумарна ефективна доза зовнішнього опромінення 10-25 сГр) віком 30-50 років, у котрих після першої половини курсу лікування на курорті Трускавець від уролітіазу та хронічного пієлонефриту в фазі ремісії або латентного процесу не було виявлено суттєвих адаптогенного та імуномодулювального ефектів, як і динаміки клініко-лабораторних показників.

Зокрема, у обстежених зберігався гіпоглюкокортицизм, про що свідчить зниження екскреції з сечею метаболітів глюкортикоїдів до 65-69% середньої норми (СН) та гіпотиреоз, про що свідчить зниження рівня трийодтироніну плазми до 83-84% СН, попри деяке перевищення середньонормального рівня тироксину. З врахуванням вагомості відхилення від норми перелічених параметрів можна констатувати гіпофункцію ерготропних систем адаптації Іб ст. Натомість стан трофотропних систем, судячи за інтегральним індексом відхилення маркерів андрогенної та мінералокортикоїдної функцій, знаходився на нижній межі зони норми. ІАП, який відображає не лише рівень функціонування адаптивних систем, а й гармонійність їх взаємодії, свідчить за дизадаптоз Іа ст.

Стан ліпопероксидації характеризувався активізацією антиоксидантного захисту (за рахунок СОД) в поєднанні із ослабленням генерації первинних (в більшій мірі) та вторинних (в меншій мірі) продуктів.

При обстеженні наприкінці першої половини курсу було констатовано також збереження пригнічення Т-ланки імунітету, що проявляється у зниженні відносного вмісту популяції Т-лімфоцитів до 87-90% СН, субпопуляції Т-“активних” – до 53-58%, гелперів – до 81-89%, теофілінрезистентних лімфоцитів – до 71-80%, реакції бласттрансформації на фітогемаглютинін – до 69-72% СН. Це поєднувалося із суттєвим підвищенням вмісту функціонально неповноцінних 0-лімфоцитів. Кіллерна ланка імунітету характеризувалася зниженням вмісту Т-кіллерів до 89-92% СН, натуральних кіллерів (NK-лімфоцитів) - до 31-42% СН, їх активності - до 26-32% СН, активності К-лімфоцитів - до 58-71% СН. В-ланка імунітету, навпаки, виявлена активованою: вміст в сироватці ІgА складав 173-191%, ІgМ – 125-132%, циркулюючих імунних комплексів – 239-272% СН. Всього на 3-12% перевищував середню норму вміст В-лімфоцитів. Разом з тим, вміст ІgG був зниженим (до 72-78%). Фагоцитарна ланка імунітету у ліквідаторів залишалася ослабленою в значно більшій мірі. Її інтегральний показник – бактерицидна здатність нейтрофілів (БЦЗН) – складав лише 40-44% СН, що зумовлено зниженням до рівня 63-68% індексу кіллінгу і до 72-75% - фагоцитарного індексу, при збереженій інтенсивності фагоцитозу (мікробне число – 95-103% СН). Інтегральна оцінка ланок імунітету, проведена за індексом D, свідчить, що на фоні загального лімфоцитозу зберігається пригнічення К-ланки Іа ст., Т- і фагоцитарної ланок - Іб ст. і активація В-ланки Іа ст.

Імунодисфункція супроводжувалася активацією довня Іа ст. як прокоагулянтних, так і антикоагулянтних систем гемостазу, що характерно для хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

За результатами тестування було сформовано три рівноцінні групи. В першій (контрольній) для подальшого лікування використано цей же стандартний бальнеотерапевтичний комплекс, в другій додатково призначали бальзам “Кримський” по 5 мл тричі на день впродовж 2 тижнів, в третій – бальзам Бітнера за аналогічною схемою.

Виявилося (табл. 13.1, 13.2), що жоден із лікувальних комплексів суттєво не впливає на стан ерготропних систем адаптації. Під впливом СБТК суттєво не поліпшується також стан ні трофотропних систем, ні адаптації в цілому. Натомість обидва фітоадаптогени спричиняють реверсію схильності до гіпофункції трофотропних систем у її помірну гіперфункцію. Це супроводжується суттєвим підвищенням ІАП, іншими словами - редукцією дизадаптозу

Таблиця 13.1

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри адаптації у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
Екскреція 17-ОКС, мкМ/д	12,0 0,7	8,3 0,5*	8,4 0,4*	7,9 0,4*	8,3 0,5*	7,8 0,4*	7,9 0,4*
T ₄ плазми, нМ/л	104 5	128 6*	134 6*	128 7*	128 6*	128 7*	130 5*
T ₃ плазми, нМ/л	2,15 0,12	1,81 0,04*	1,84 0,04*	1,78 0,06*	1,79 0,05*	1,80 0,05*	1,81 0,04*
Екскреція 17-КС, мкМ/д	52,1 1,7	49,0 1,3	49,5 1,6	48,8 1,6	53,7 1,7#	48,2 1,7	54,3 1,6#
Na/K-коефіцієнт плазми	29,9 0,9	30,0 0,8	30,1 0,8	30,5 1,1	32,0 1,0	30,3 0,9	32,3 0,9
Індекс адаптації Поповича, од.	5,49 0,15	1,69 0,11*	2,17 0,30*	1,64 0,13*	3,76 0,51*#	1,53 0,09*	4,29 0,44*#

Примітки: 1. Показники, які вірогідно відрізняються від нормальних, позначені *.

2. Вірогідні розбіжності між кінцевими (К) та початковими (П) величинами позначені #.

Таблиця 13.2

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів адаптації у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Екскреція 17-ОКС	Cv a	0,256 0,893	I _D d	0,686 -1,095	0,696 -1,060	0,662 -1,179	0,693 -1,071	0,647 -1,231	0,662 -1,179
T ₄ плазми	Cv a	0,220 1,039	I _D d	1,228 +1,077	1,286 +1,349	1,234 +1,103	1,231 +1,090	1,229 +1,081	1,253 +1,194
T ₃ плазми	Cv a	0,113 2,024	I _D d	0,842 -2,833	0,856 -2,583	0,828 -3,082	0,833 -2,999	0,837 -2,916	0,842 -2,833
Ерготропні системи			D ₃	-1,640	-1,411	-1,795	-1,728	-1,717	-1,632
Екскреція 17-КС	Cv a	0,151 1,514	I _D d	0,940 -0,602	0,951 -0,491	0,937 -0,632	1,030 +0,300	0,925 -0,752	1,043 +0,431
Na/K-коефіцієнт плазми	Cv a	1,131 1,746	I _D d	1,003 +0,040	1,008 +0,107	1,020 +0,267	1,070 +0,933	1,015 +0,200	1,080 +1,066
Трофотропні системи			D ₂	-0,425	-0,339	-0,405	+0,693	-0,512	+0,813
Індекс адаптації Поповича	Cv a	0,501 0,456	I _D d	0,308 -0,630	0,395 -0,550	0,299 -0,638	0,685 -0,287	0,279 -0,657	0,781 -0,199

Адаптогенний ефект обидвох бальнеофітотерапевтичних комплексів асоціюється із дальшим підвищенням антиоксидантного індексу (АОІ) крові, передовсім за рахунок приросту активності каталази плазми та зниження вмісту в ній вторинних продуктів ЛПО (табл. 13.3,13.4).

Таблиця 13.3

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на ліпопероксидацію

Група	Здорові (20)	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник		П	К	П	К	П	К
Дієнові кон'югати, E ²³² /мл	1,90 0,11	1,61 0,10*	1,55 0,10*	1,51 0,09*	1,56 0,13*	1,56 0,08*	1,56 0,10*
Малоновий диальдегід, нМ/мл	77,5 6,2	67,0 4,3	67,4 4,9	72,4 6,9	61,9 6,6	75,4 6,3	63,4 5,0
Супероксид-дисмутаза, од/мл	62,0 2,9	72,3 5,3	71,9 5,2	71,7 5,8	71,7 5,6	71,0 5,2	71,8 4,5
Каталаза, пкат/мл	35,0 2,5	34,7 2,5	44,2 4,4#	35,3 3,3	49,7 4,7*#	34,5 2,7	47,8 3,6*#

Таблиця 13.4

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів ліпопероксидації

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Біттнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Дієнові кон'югати	Cv a	0,296 1,178	I _D d	0,847 -0,607	0,816 -0,733	0,795 -0,817	0,821 -0,712	0,821 -0,712	0,821 -0,712
Малоновий диальдегід	Cv a	0,358 0,971	I _D d	0,864 -0,367	0,870 -0,353	0,934 -0,178	0,799 -0,546	0,973 -0,073	0,818 -0,493
Супероксиддисмутаза	Cv a	0,275 1,268	I _D d	1,166 +0,766	1,160 +0,736	1,156 +0,721	1,156 +0,721	1,145 +0,669	1,158 +0,729
Каталаза	Cv a	0,465 0,750	I _D d	0,991 -0,014	1,272 +0,439	1,016 +0,026	1,432 +0,697	0,986 -0,023	1,376 +0,606

Вміст Т-популяції (табл. 13.5,13.6) в цілому суттєво не змінювався в жодній групі. В контрольній групі не відмічено закономірних змін і в складі субпопуляцій. Водночас під впливом бальзаму "Кримський" нормалізувався вміст гелперів, вміст теофілінрезистентних лімфоцитів зростав до 88% СН, а теофілінчутливих – ще більше знижувався (до 85%), так що імунорегуляторний індекс (ІРІ) досягав 105% СН проти початкових 89%. Бальзам Біттнера чинив аналогічний ефект на приріст E_{ТФР}-РУЛ і дещо менший - на зниження E_{ТФЧ}-РУЛ, так що ІРІ склав 99% СН. Вміст "активних" Т-лімфоцитів зростав в обидвох групах в однаковій мірі – до 68% і 67% СН. Це ж стосується і РБТЛ, яка зростала відповідно до 77% і 76% СН. Підвищений вміст 0-лімфоцитів теж знижувався, що свідчить про тенденцію до відновлення експресії маркерних рецепторів, головним чином Т-лімфоцитів. Пригнічення Т-ланки в обидвох дослідних групах зменшується від Іб ст. до Іа ст, тоді як в контрольній суттєвих змін не виявлено.

Таблиця 13.5

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри Т-ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
CD3 ⁺ -Л, %	54,5 1,1	49,0 0,9*	49,2 0,9*	47,4 1,0*	50,0 1,0*	47,6 1,1*	50,6 1,2*
Еа-РУЛ, %	29,6 2,2	17,3 1,2*	17,3 0,9*	15,8 1,0*	20,1 1,2*#	15,8 1,4*	19,9 1,6*
CD4 ⁺ -Л, %	35,5 1,6	31,7 1,3	32,6 1,3	30,7 1,4*	35,6 1,6#	28,6 1,5*	34,8 1,8#
Е _{ТФР} -РУЛ, %	33,2 1,8	26,5 1,4*	27,0 1,3*	24,4 1,1*	29,3 1,4#	23,6 1,2*	29,4 1,7#
Е _{ТФЧ} -РУЛ, %	20,9 1,2	19,4 1,1	18,9 1,0	18,9 0,9	17,8 0,9*	20,1 0,9	18,6 1,0
РБТЛ на ФГА, %	65,2 2,9	44,9 2,1*	48,2 2,3*	46,4 1,6*	49,7 1,3*	47,2 2,8*	50,4 1,9*
0-лімфоцити, %	4,5 0,3	18,3 1,0*	18,5 1,0*	20,0 1,1*	13,9 0,8*#	20,7 1,4*	14,6 1,0*#

Таблиця 13.6

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів Т-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
CD3 ⁺ -Л	Cv a	0,091 2,462	I _D d	0,899 -2,730	0,903 -2,631	0,870 -3,525	0,917 -2,234	0,873 -3,425	0,928 -1,936
Еа-РУЛ	Cv a	0,332 0,675	I _D d	0,584 -0,845	0,584 -0,845	0,534 -0,948	0,679 -0,653	0,534 -0,948	0,672 -0,666
CD4 ⁺ -Л	Cv a	0,197 1,137	I _D d	0,893 -0,618	0,918 -0,471	0,865 -0,780	1,003 +0,016	0,806 -1,122	0,980 -0,114
Е _{ТФР} -РУЛ	Cv a	0,241 0,929	I _D d	0,798 -0,778	0,813 -0,720	0,735 -1,022	0,883 -0,453	0,711 -1,115	0,886 -0,441
Е _{ТФЧ} -РУЛ	Cv a	0,253 0,885	I _D d	0,928 -0,251	0,904 -0,335	0,904 -0,335	0,852 -0,519	0,962 -0,134	0,890 -0,385
РБТЛ на ФГА	Cv a	0,197 1,137	I _D d	0,689 -1,797	0,739 -1,505	0,712 -1,661	0,762 -1,372	0,724 -1,593	0,773 -1,310
0-лімфоцити	Cv a	0,257 0,872	I _D d	0,248 -2,559	0,243 -2,568	0,225 -2,630	0,324 -2,295	0,217 -2,655	0,308 -2,347

Таблиця 13.7

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри К-ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник	(20)	П	К	П	К	П	К
CD8 ⁺ -Л, %	24,8 0,9	22,8 0,7	22,5 0,7	22,1 0,8	21,9 0,8*	22,9 0,9	22,6 0,9
CD16 ⁺ -Л, %	14,9 2,0	6,29 0,87*	5,01 0,61*	4,63 0,59*	7,50 0,84*#	5,04 0,73*	7,08 0,99*#
ПКА, %	29,4 4,6	9,5 1,4*	8,6 1,2*	7,6 1,2*	13,2 1,7*#	8,3 1,5*	12,4 2,0*
АЗЦ, %	32,3 3,5	22,8 2,4*	19,7 2,2*	18,8 2,0*	27,8 2,1#	20,3 2,2*	26,8 2,8#

СБТК виявився неефективним і стосовно К-ланки (табл. 13.7, 13.8), спричинивши навіть тенденцію до поглиблення її пригнічення. Натомість обидва фітоадаптогени реверсують цю тенденцію і спричиняють суттєве підвищення вмісту натуральних кіллерів і їх активності та нормалізацію функції К-лімфоцитів. Разом з тим, початково нормальний вміст Т-кіллерів суттєво не змінювався.

Вміст В-лімфоцитів (табл. 13.9,13.10) в обох дослідних групах знижувався до нормального рівня. Не виявлено динаміки імуноглобулінів в контролі, тоді як фітоадаптогени викликали тенденцію до нормалізації дизімуноглобулінемії: знижений вміст IgG зростав до 82% і 85% СН, а підвищені рівні IgG A і M знижувалися, відповідно до 154% і 152% та 120% і 117% СН. Рівень ЦІК падав до 207% в контролі, до 200% - під впливом бальзаму "Кримський" і до 193% СН – при вживанні бальзаму Бітнера.

Інтегральний індекс активації В-ланки в першому випадку знижувався на 41,5%, а в другому - на 49% на фоні значно менш виразних змін в контрольній групі (-15%).

Таблиця 13.8

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів К-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
CD8 ⁺ -Л	Cv a	0,155 3,140	I _D d	0,919 -1,634	0,907 -1,879	0,891 -2,206	0,883 -2,369	0,923 -1,552	0,911 -1,797
CD16 ⁺ -Л	Cv a	0,604 0,806	I _D d	0,422 -0,771	0,336 -0,886	0,311 -0,920	0,503 -0,663	0,338 -0,883	0,475 -0,701
ПКА	Cv a	0,701 0,694	I _D d	0,323 -0,670	0,293 -0,700	0,259 -0,734	0,449 -0,545	0,282 -0,711	0,422 -0,572
АЗЦ	Cv a	0,487 0,999	I _D d	0,706 -0,603	0,610 -0,800	0,582 -0,857	0,861 0,286	0,628 -0,762	0,830 -0,349

Таблиця 13.9

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри В-ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори (20)	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник		П	К	П	К	П	К
CD19 ⁺ -Л, %	20,3 0,4	20,9 0,4	21,4 0,4	22,6 0,5*	21,1 0,4#	22,8 0,5*	20,9 0,5#
IgG, г/л	11,6 0,69	9,05 0,58*	9,17 0,56	8,38 0,37*	9,53 0,54	8,53 0,39*	9,86 0,63
IgA, г/л	1,88 0,08	3,26 0,20*	3,00 0,15*	3,48 0,20*	2,89 0,19*#	3,60 0,26*	2,85 0,19*#
IgM, г/л	1,14 0,05	1,43 0,06*	1,41 0,06*	1,50 0,04*	1,37 0,06*	1,48 0,04*	1,33 0,07*
ЦІК, од.	54 4	129 12*	112 8*	140 10*	108 7*#	147 13*	104 8*#

Таблиця 13.10

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів В-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
CD19 ⁺ -Л	Cv a	0,094 2,383	I _D d	1,030 +0,749	1,054 +1,374	1,113 +2,872	1,039 +0,999	1,123 +3,122	1,030 +0,749
IgG	Cv a	0,266 0,842	I _D d	0,780 -0,696	0,791 -0,663	0,722 -0,879	0,822 -0,565	0,735 -0,838	0,850 -0,475
IgA	Cv a	0,200 1,120	I _D d	1,734 +4,111	1,596 +3,336	1,851 +4,766	1,537 +3,009	1,915 +5,123	1,516 +2,889
IgM	Cv a	0,195 1,149	I _D d	1,254 +1,499	1,237 +1,396	1,316 +1,861	1,202 +1,189	1,298 +1,757	1,167 +0,982
ЦІК	Cv a	0,365 0,614	I _D d	2,389 +2,336	2,074 +1,807	2,593 +2,679	2,000 +1,682	2,722 +2,897	1,926 +1,558

В контрольній групі БЦЗН (табл. 13.11,13.12) зростала до 58% СН за рахунок підвищення, передовсім, інтенсивності фагоцитозу, яка перевищувала середню норму на 16%, а також активності фагоцитозу – до 84% СН, при незначному прирості ступеня його завершеності (до 65%). Обидва фітоадаптогени майже відновлювали БЦЗН, яка досягала відповідно 89,5% і 91% СН. Нормалізація була досягнута за рахунок суттєвого підвищення індексу кілінгу – до рівня 80% і 82% СН, і нарощування мікробного числа – до 128% і 131% СН за відсутності дальшого приросту фагоцитарного індексу.

Таблиця 13.11

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри фагоцитозу та неспецифічного захисту ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори (20)	Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник		П	К	П	К	П	К
Нейтрофіли, Г/л	3,70 0,30	3,60 0,23	3,36 0,19	2,99 0,23	3,91 0,24#	3,06 0,29	3,73 0,23
Фагоцитарний індекс, %	76,1 2,9	55,0 1,8*	64,1 1,8*#	57,0 2,7*	63,1 1,6*	54,4 3,1*	62,7 1,9*#
Фагоцитарна ємність, Г/л	2,81 0,24	1,99 0,14*	2,34 0,17	1,66 0,16*	2,55 0,17#	1,70 0,21*	2,61 0,15#
Мікробне число, б/ф	6,1 0,3	5,8 0,3	7,1 0,3*#	6,2 0,3	7,8 0,3*#	6,3 0,3	8,0 0,3*#
Мікробна ємність, Г/л	17,15 1,72	11,72 1,25*	15,00 1,01#	10,62 1,13*	19,12 1,35#	10,92 1,50*	18,57 1,40#
Індекс килінгу, %	68,0 4,6	42,8 3,2*	44,5 3,0*	44,0 2,6*	54,3 2,6*#	46,0 3,2*	56,0 3,3*#
БЦЗН, Г/л	11,66 1,54	4,91 0,54*	6,73 0,66*#	4,72 0,65*	10,44 0,98#	5,09 0,84*	10,57 1,22#
Комплемент, СН ₅₀	60,1 6,9	46,7 4,2	53,9 4,7	41,9 3,6*	44,5 3,7	43,5 5,4	47,1 3,6
С-реактивний білок, од.	1,0 0,12	1,71 0,19*	1,75 0,17*	1,72 0,20*	2,00 0,28*	1,93 0,28*	2,14 0,33*
Лізоцим, мкМ/л	236 11	139 9*	158 6*#	139 5*	156 8*	142 6*	165 8*#

Таблиця 13.12

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів фагоцитозу та неспецифічного захисту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б."Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Нейтрофіли	Cv a	0,3661 1,030	I _D d	0,973 -0,076	0,908 -0,25*9	0,808 -0,540	1,057 +0,160	0,827 -0,487	1,008 +0,023
Фагоцитарний індекс	Cv a	0,172 2,192	I _D d	0,723 -3,534	0,842 -2,010	0,749 -3,199	0,829 -2,177	0,715 -3,634	0,824 -2,244
Фагоцитарна ємність	Cv a	0,379 0,995	I _D d	0,708 -0,766	0,833 -0,439	0,591 -1,074	0,907 -0,243	0,605 -1,037	0,929 -0,187
Мікробне число	Cv a	0,247 1,527	I _D d	0,951 -0,304	1,164 +1,013	1,016 +0,101	1,279 +1,723	1,033 +0,203	1,311 +1,926
Мікробна ємність	Cv a	0,449 0,840	I _D d	0,683 -0,592	0,875 -0,235	0,619 -0,712	1,115 +0,215	0,637 -0,680	1,083 +0,155
Індекс килінгу	Cv a	0,305 1,236	I _D d	0,629 -1,502	0,654 -1,400	0,647 -1,430	0,799 -0,816	0,676 -1,311	0,824 -0,715
БЦЗН	Cv a	0,590 0,639	I _D d	0,421 -0,627	0,577 -0,458	0,405 -0,645	0,895 -0,113	0,437 -0,610	0,907 -0,101
Комплемент	Cv a	0,516 0,731	I _D d	0,777 -0,316	0,897 -0,146	0,697 -0,429	0,740 -0,368	0,724 -0,391	0,784 -0,306
С-реактивний білок	Cv a	0,5350 0,705	I _D d	1,71 +0,936	1,75 +0,988	1,72 +0,949	2,00 +1,318	1,93 +1,226	2,14 +1,502
Лізоцим	Cv a	0,212 1,779	I _D d	0,589 -3,449	0,669 -2,773	0,589 -3,449	0,661 -2,844	0,602 -3,342	0,699 -2,525

Інтегральний індекс фагоцитарної ланки, на відміну від попередніх, суттєво зростає під впливом стандартного бальнеотерапевтичного комплексу (на 33%), тобто виразність пригнічення зменшувалася від Іб ст. до Іа ст., бальзам "Кримський" посилював цей ефект до 41%, дещо сильніший нормалізуючий ефект чинив бальзам Бітнера (52,5%).

Одним із механізмів відновлення бактерицидності нейтрофілів можна вважати посилення продукції активних форм кисню, зокрема перекису водню, свідченням чого є підвищення активності каталази сироватки відповідно на 27%, 38% і 41%. Разом із кисеньзалежним активується і кисеньнезалежний механізм

бактерицидності, зокрема лізоцим, але в меншій мірі. Так, активність лізоциму, початково знижена до рівня 59% СН, зростає в контрольній групі до 66%. Фітоадаптогени майже не посилювали цього ефекту.

Активізація пригніченого неспецифічного захисту супроводжується дальшою активізацією прокоагулянтних систем гемостазу (табл. 13.13, 13.14), при цьому фітоадаптогени посилюють цей ефект СБТК. Натомість антикоагулянтні системи під впливом останнього проявляють тенденцію до пригнічення, тоді як фітоадаптогени спричиняють ще відчутнішу активацію антикоагуляції (фібринолізу).

Таблиця 13.13

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на параметри гемостазу ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група	Донори (20)	Контроль (24)		Б. "Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник		П	К	П	К	П	К
Тромбоцити, Г/л	300 15	273 14	287 12	278 13	299 14	276 15	293 12
Адгезивність тромбоцитів, %	22,1 1,6	31,7 2,4*	31,2 2,4*	29,1 2,5*	40,5 3,4*#	28,2 2,6*	42,4 4,1*#
Активованний час рекальцифікації плазми, с	60,1 3,8	75,2 3,7*	75,3 4,5*	73,7 4,4*	75,1 4,7*	74,3 4,2*	71,6 3,8*
Час зсідання крові, хв	7,4 0,6	7,3 0,6	7,5 0,6	7,3 0,7	7,8 0,7	7,1 0,7	7,9 0,8
Протромбіновий індекс, %	97,5 2,5	90,7 2,1*	93,7 1,5	91,6 2,2	89,0 2,9*	91,4 2,7	91,5 3,5
Фібриноген А, г/л	3,04 0,22	2,88 0,24	2,90 0,21	2,96 0,26	2,54 0,19	3,00 0,30	2,42 0,16*
Фібриноген Б, балів	1,00 0,07	1,75 0,12*	1,83 0,10*	1,83 0,11*	2,22 0,14*#	1,85 0,13*	2,29 0,16*#
Етаноловий тест, балів	1,00 0,07	1,71 0,11*	1,79 0,08*	1,84 0,11*	2,11 0,15*	1,86 0,13*	2,21 0,18*
Ретракція згустку, %	50,2 3,5	67,6 5,2*	67,2 5,1*	64,2 5,4*	76,7 5,7*	63,6 5,3*	76,9 6,2*
Толерантність плазми до гепарину, хв	5,3 0,4	7,9 0,7*	6,4 0,4	7,35 0,6*	8,3 0,9*	8,0 0,7*	8,35 1,0*
Загальна фібринолітична активність, %	12,5 0,9	22,4 1,7*	21,8 1,6*	19,3 1,6*	33,8 2,9*#	18,1 1,5*	36,8 2,8*#

Таблиця 13.14

Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми параметрів гемостазу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Група				Контроль (24)		Б. "Кримський" (20)		Б. Бітнера (15)	
Показник				П	К	П	К	П	К
Тромбоцити	Cv a	0,221 1,500	I _D d	0,910 -0,611	0,957 -0,294	0,926 -0,498	0,997 -0,023	0,920 -0,543	0,977 -0,158
Адгезивність тромбоцитів	Cv a	0,380 0,872	I _D d	1,434 +0,997	1,412 +0,945	1,317 +0,727	1,833 +1,910	1,276 +0,633	1,91 +2,108
Активованний час рекальцифікації плазми	Cv a	0,267 1,241	I _D d	0,799 -0,933	0,798 -0,938	0,815 -0,858	0,799 -0,933	0,809 -0,888	0,839 -0,746
Час зсідання крові	Cv a	0,390 0,850	I _D d	1,014 +0,030	0,987 -0,029	1,014 +0,030	0,949 -0,112	1,042 +0,092	0,937 -0,137
Протромбіновий індекс	Cv a	0,110 3,013	I _D d	0,930 -1,910	0,961 -1,067	0,939 -1,658	0,913 -2,388	0,937 -1,714	0,938 -1,686
Фібриноген А	Cv a	0,380 0,872	I _D d	0,947 -0,121	0,954 -0,106	0,974 -0,060	0,835 -0,377	0,987 -0,030	0,796 -0,468
Фібриноген Б	Cv a	0,315 1,052	I _D d	1,75 +2,505	1,83 +2,772	1,83 +2,772	2,22 +4,074	1,85 +2,839	2,29 +4,308
Етаноловий тест	Cv a	0,299 1,109	I _D d	1,71 +2,633	1,79 +2,930	1,84 +3,116	2,11 +4,117	1,86 +3,190	2,21 +4,488
Ретракція згустку	Cv a	0,379 0,875	I _D d	1,347 +0,800	1,339 +0,782	1,279 +0,644	1,528 +1,219	1,267 +0,616	1,532 +1,228
Толерантність плазми до гепарину	Cv a	0,405 0,818	I _D d	0,671 +0,665	0,828 +0,347	0,721 +0,563	0,638 +0,563	0,638 +0,730	0,663 +0,682
Загальна фібринолітична активність	Cv a	0,382 0,868	I _D d	0,558 +1,004	0,573 +0,969	0,648 +0,801	0,370 +1,432	0,691 +0,703	0,340 +1,500

Таблиця 13.15 дає підстави для кількісної порівняльної оцінки ефектів застосованих трьох лікувальних комплексів на стан пристосувально-захисних систем, а також розрахунку ефектів фітоадаптогенів per se за формулою, виведеною нами із класичної формули Webb L.:

$$E_{ph} = (E_{\Sigma} - E_c) / (1 + E_c), \text{ де}$$

E_{ph} - ефект фармакону,

E_{Σ} - ефект сумісного застосування СБТК і фармакону,

E_c - ефект СБТК (контроль).

Таблиця 13.15

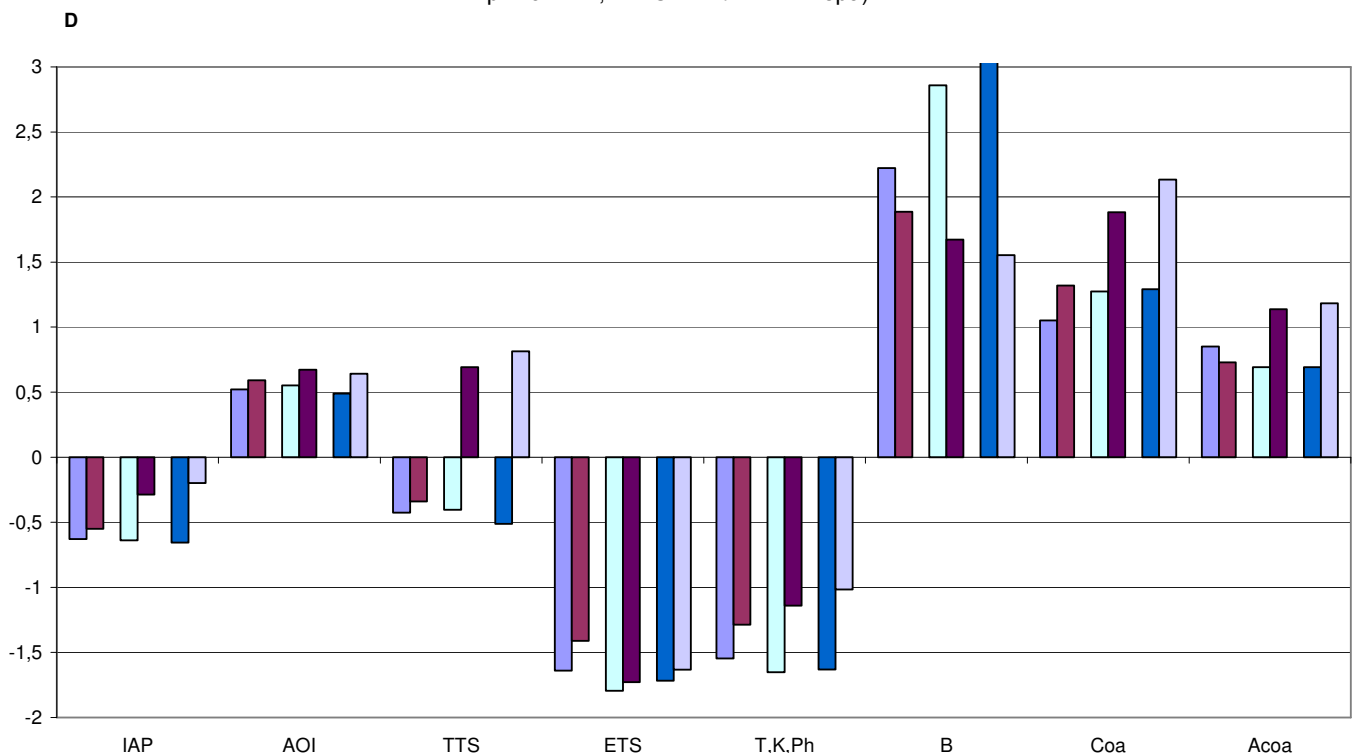
Вплив різних бальнеофітотерапевтичних комплексів на індекси відхилення від норми окремих ланок пристосувально-захисної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС

Ланка	I		Лікувальний комплекс		
			СБТК (контроль)	СБТК + Бальзам "Кримський"	СБТК+Бальзам Бітнера
Індекс адаптації Поповича	1	Di	-0,630	-0,638	-0,657
		Df	-0,550	-0,287	-0,199
		E, %	+12,7	+55,0	+69,7
		$E_{ph}, \%$	-	+37,5	+50,6
Антиоксидційно-прооксидційний індекс	4	Di	+0,522	+0,552	+0,490
		Df	+0,591	+0,673	+0,642
		E, %	+13,2	+21,9	+31,1
		$E_{ph}, \%$	-	+7,7	+15,8
Прокоагулянтні системи гемостазу	9	Di	+1,051	+1,274	+1,291
		Df	+1,319	+1,884	+2,134
		E, %	+25,5	+47,9	+65,3
		$E_{ph}, \%$	-	+17,8	+31,7
Антикоагулянтні системи гемостазу	2	Di	+0,852	+0,692	+0,693
		Df	+0,728	+1,137	+1,183
		E, %	-14,6	+64,2	+70,6
		$E_{ph}, \%$	-	+92,3	+99,7
Т-ланка імунітету	7	Di	-1,640	-1,873	-1,878
		Df	-1,564	-1,309	-1,280
		E, %	+4,6	+30,1	+31,8
		$E_{ph}, \%$	-	+24,4	+26,0
К-ланка імунітету	4	Di	-1,010	-1,322	-1,034
		Df	-1,167	-1,268	-1,021
		E, %	-15,5	+4,1	+1,3
		$E_{ph}, \%$	-	+23,2	+19,8
Неспецифічний захист (фагоцитарна ланка)	10	Di	-1,652	-1,607	-1,639
		Df	-1,106	-0,945	-0,779
		E, %	+33,0	+41,2	+52,5
		$E_{ph}, \%$	-	+6,2	+14,6
В-ланка імунітету	5	Di	+2,222	+2,858	+3,058
		Df	+1,886	+1,672	+1,554
		E, %	-15,1	-41,5	-49,2
		$E_{ph}, \%$	-	-31,1	-40,2
Імунний статус в цілому	26	Di	-1,697	-1,944	-1,986
		Df	-1,422	-1,261	-1,140
		E, %	+16,2	+35,2	+42,6
		$E_{ph}, \%$	-	+16,3	+22,7

Примітки. I - кількість врахованих параметрів ланки; Di - стан ланки до лікування; Df - стан ланки після лікування; E% - ефект лікування; $E_{ph}\%$ - розрахунковий ефект фітоадаптогену.

Дані останньої таблиці візуалізовані на рис. 13.1. При цьому, з огляду на однакову скерованість відхилень, інтегральні індекси Т-, К- та фагоцитарної ланок імунітету об'єднані. Видно, що, передовсім, обидві фітокомпозиції суттєво посилюють адаптогенну дію СБТК, що, власне, і стало підставою для номінації їх фітоадаптогенами. При цьому власний адаптогенний ефект бальзаму Бітнера суттєво перевищує такий СБТК (50,6% проти 12,7% відповідно), натомість адаптогенні властивості бальзаму "Кримський" дещо слабші (37,5%). Адаптогенна дія фітокомпозицій реалізується через активацію трофотропних систем адаптації, тоді як стан ерготропних систем адаптації суттєво не змінюється. Адаптогенна дія усіх лікувальних комплексів поєднується із антиоксидантним ефектом. Розрахунки показують, що власні антиоксидантні властивості СБТК та бальзаму Бітнера практично однакові (15,8% і 13,2% відповідно), а бальзам "Кримський" в цьому плані знову дещо

Рис. 13.1. Порівняльна характеристика стану пристосувально-захисних систем до (перші стовбці) та після (другі стовбці) застосування бальнеофітотерапевтичних комплексів (I пара - СБТК; II- СБТК + Б. "Кримський"; III - СБТК + Б. Бітнера)



слабший (приріст АОІ складає 7,7%).

Прокоагулянтна дія бальзаму Бітнера дещо перевищує таку СБТК, тоді як бальзаму "Кримський" - приблизно в цій же мірі поступається дії останнього. Натомість обидві фітокомпозиції приблизно однаково сильно (на 92,3% і 99,7% відповідно) активують антикоагулянтні системи, що різко контрастує із тенденцією СБТК їх пригнічувати (на 14,6%).

Приблизно однаковий, але менш відчутний (24,4% і 26,0%) стимулюючий вплив чинять обидва фітоадаптогени на Т-ланку імунітету, забезпечуючи цим сприятливий ефективний вплив на неї бальнеофітотерапевтичних комплексів. Разом з тим, на неспецифічний захист додаткового самостійного ефекту фітокомпозицій не виявлено: він складає всього 14,6% і 6,2% (з боку бальзамів Бітнера і "Кримський" відповідно) проти 33,0% з боку СБТК. Натомість стосовно К-ланки приблизно однаковий стимулюючий ефект фітоадаптогенів (23,2% і 19,8%) спричиняє реверсію незначного несприятливого ефекту СБТК. З іншого боку, на початково активовану В-ланку обидва бальзами чинять гальмівний вплив, сприятливий в плані нормалізації її стану. При цьому дія бальзаму Бітнера знову ж дещо відчутніша, ніж бальзаму "Кримський" (-40,2% проти -31,1%) і переважає гальмівний ефект СБТК (-15,1%). Стосовно інтегральних імуномодулювальних ефектів виявляється, що СБТК редукує виразність імунодисфункції на 16,2%, бальзам "Кримський" чинить практично ідентичний власний ефект (16,3%), а бальзам Бітнера - дещо сильніший (22,7%). Сумація імуномодулювальних ефектів при застосуванні бальнеофітотерапевтичних комплексів сприяє значно повнішій редукції імунодисфункції - від Іб ст. до середньої зони Іа ст., тоді як в контрольній групі інтегральний індекс імунодисфункції досягає лише межі між Іб і Іа ст.

В цілому ефективність обидвох фітокомпозицій приблизно однакова стосовно 5 пристосувально-захисних систем, разом з тим вплив бальзаму Бітнера на індекс адаптації, В-ланку імунітету та прокоагулянтні системи гемостазу переважає такий бальзаму "Кримський".

Рис. 13.2 демонструє, що виразність дизадаптозу закономірно пов'язана із станом антиоксидантно-прооксидантної системи. Це узгоджується із відомою концепцією про атрибутивність антиоксидантних властивостей адаптогенів.

Аналогічний зв'язок виявлено між дизадаптозом та імунодисфункцією (рис. 13.3), що свідчить про асоціацію адаптогенних і імуномодулювальних властивостей застосовуваних засобів.

Як видно на рис. 13.4, що виразніший дизадаптоз, тим в меншій мірі активовані як прокоагулянтні, так і антикоагулянтні системи гемостазу. Це узгоджується із концепцією про приналежність системи гемостазу до пристосувально-захисної суперсистеми "чотирьох систем".

Рис. 13.2. Зв'язок між індексом D ІАП (вісь X) та антиоксидантно-прооксидантної системи (вісь Y)

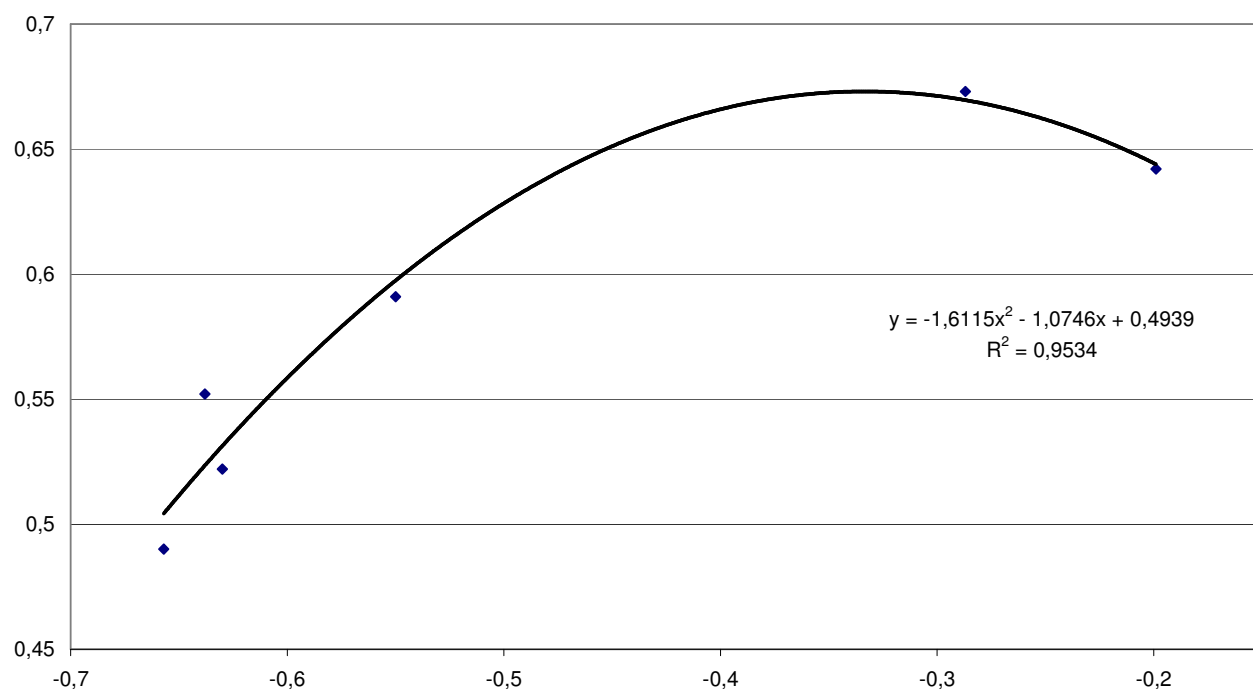


Рис 13.3. Зв'язок між індексом D ІАП (вісь X) та інтегральним індексом D імунодисфункції (вісь Y)

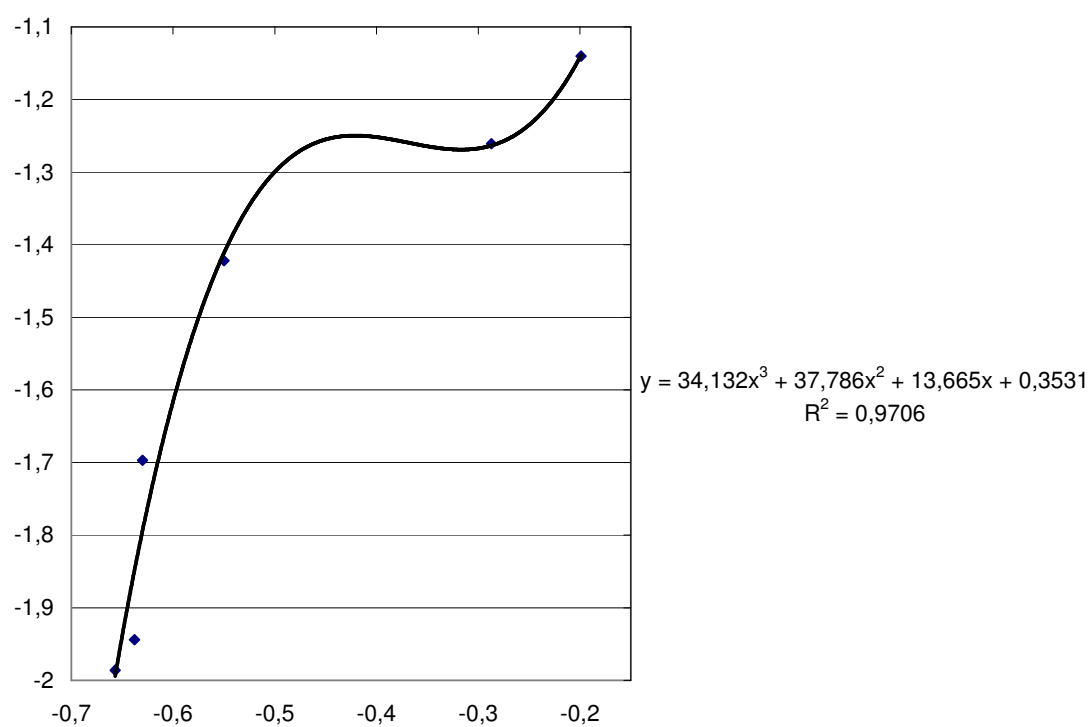
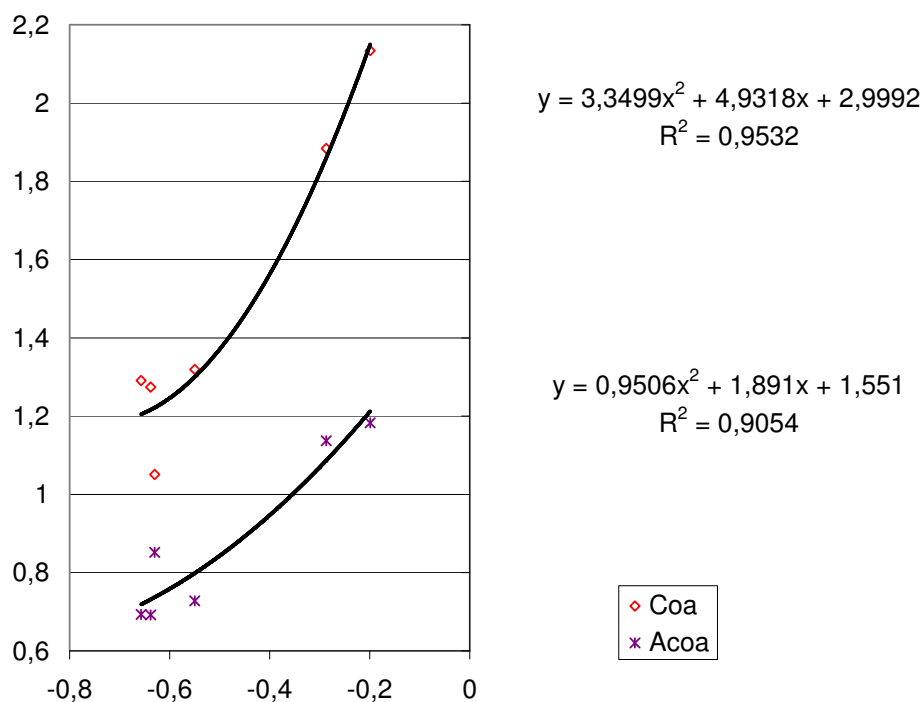


Рис. 13.4. Зв'язки між індексами D ІАП (вісь X) та прокоагулянтної і антикоагулянтної систем (вісь Y)



Із взаємозв'язку між станами адаптації та ліпопероксидації логічно витікає положення про закономірні односкеровані адаптогенні і антиоксидантні ефекти лікувальних комплексів: що відчутніша сприятлива зміна ІАП, тим відчутніша зміна АОІ (рис. 13.5). Іншими словами, антиоксидантні властивості бальнеофіто-терапевтичного комплексу визначаються його адаптогенними властивостями.

Рис. 13.5. Детермінація адаптогенним ефектом бальнеотерапії її антиоксидантного ефекту

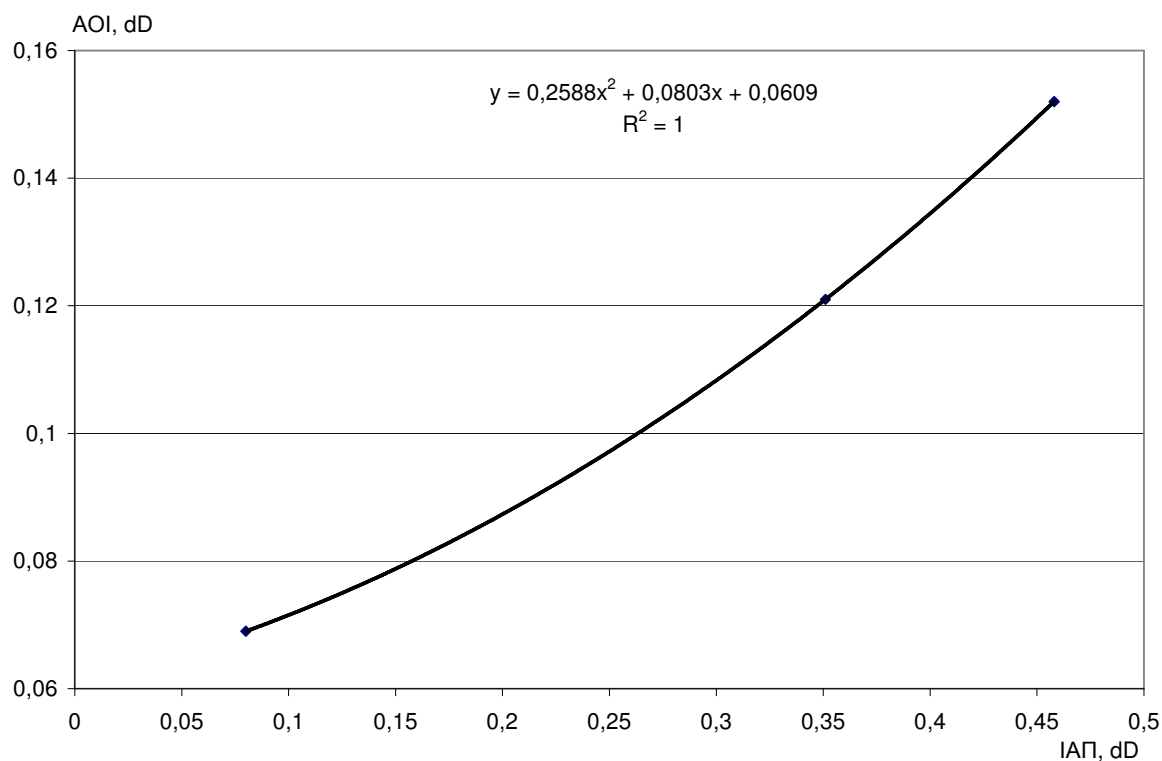


Рис. 13.6. Детермінація адаптогенним ефектом бальнеотерапії її ефектів на захисні системи організму

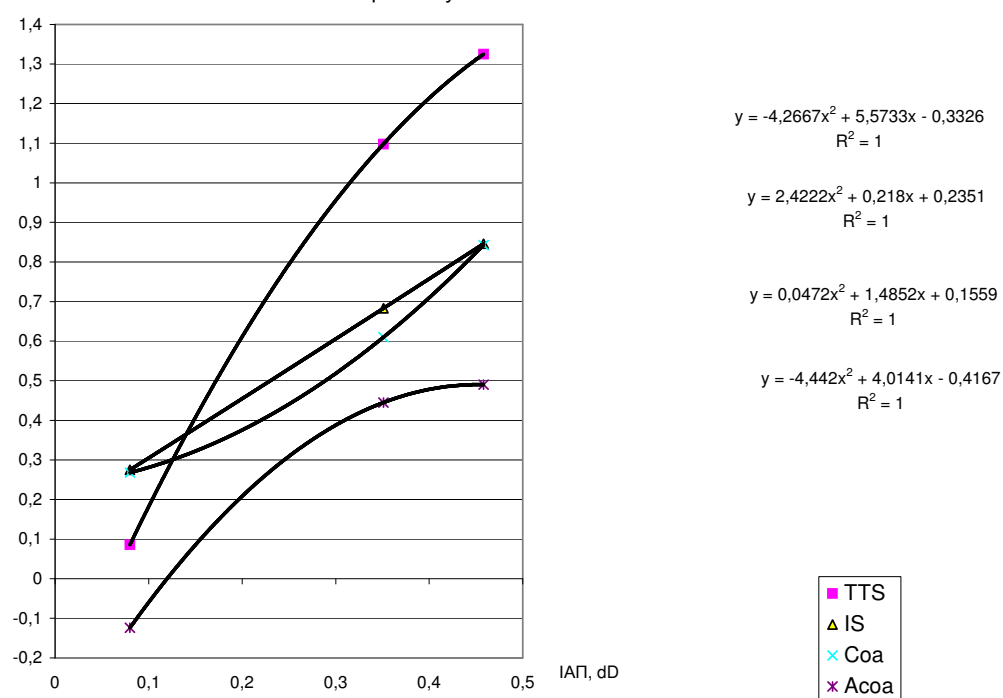


Рис. 13.6 демонструє, що приріст ІАП, а отже - редукція дизадаптозу, закономірно супроводжується активацією трофотропних систем адаптації, прокоагулянтних і антикоагулянтних систем гемостазу та сприятливими змінами інтегрального індексу імунодисфункції. Іншими словами, адаптогенна дія бальнеофітотерапевтичних комплексів детермінує їх коагулотропний та імунотропний ефекти.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Вивчення публікацій, які стосуються стану пристосувально-захисних механізмів різних категорій осіб, підданих дії патогенних чинників чорнобильської катастрофи, свідчить за недостатність цілісного підходу дослідників до його аналізу, обмеження реєстрацією окремих показників тієї чи іншої ланки без інтегральної оцінки її стану, а також внутрішньо- і міжсистемних взаємозв'язків. А саме остання забезпечує проникнення в суть явища та розкриття механізмів його розвитку. Тим не менше, загальноприйнято, що даний контингент характеризується дезадаптом та імунодисфункцією, які створюють неспецифічну патогенетичну основу розвитку різноманітних захворювань. Інший блок публікацій стосується реабілітації потерпілих. Важливе місце в арсеналі засобів реабілітації посідають природні і переформовані чинники, які сприятливо впливають на стан пристосувально-захисних механізмів [38-42,46,72,134,180-183,219,220,237,302-304,346,413,416,534,606]. Проте практично всі автори вказують на недостатню ефективність реабілітації. Окрему групу засобів реабілітації можуть скласти питні мінеральні води, що здатні чинити імуномодулювальну дію [46,127,177,197,340,360,364,368,492-494], а також фітоадаптогени, позаяк система пристосувально-захисних механізмів лежить в основі саногенезу. Багаторічними дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології, доказана притаманність головним бальнеочинникам курорту Трускавець, передовсім біоактивній воді Нафтуся, адаптогенних властивостей. Звідси випливає припущення про можливість потенціювання адаптогенної дії стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту шляхом додаткового застосування інших адаптогенних засобів, зокрема рослинного походження. Актуальність цієї проблеми зумовлена тим, що у значній долі осіб цілковитої нормалізації параметрів захисно-пристосувальних механізмів традиційними методами досягти не вдається. Викладене зумовило появу нового напрямку досліджень, номінованого нами як бальнеофіторадіодефензіологія. Дефініція, на наш погляд, вичерпно відображає суть напрямку - дослідження впливу засобів бальнео- і фітотерапії на стан контактних захисних систем осіб, підданих дії малих доз іонізуючої радіації.

Головним об'єктом нашого спостереження були ліквідатори аварії на ЧАЕС 1986-1987 р.р., хворі на уролітіах, який був діагностований у них у післяліквідаційний період. Аналіз і синтез літератури дає підстави для припущення про роль чинників катастрофи - малих доз радіації і хронічного психо-емоційного стресу - в патогенезі нефролітіазу з наступним обтяженням його пієлонефритом. Ключовою ланкою патогенезу уролітіазу, мабуть, є дистрофічні зміни епітелію дистальних відділів нефрона, а саме ділянки смочочка, зумовлені, в свою чергу, порушенням мікроциркуляції та активацією перекисного окислення фосфоліпідів цитомембран, причому як уротелія, так і ендотелія судин. Патогенез циркуляторних порушень включає, окрім морфологічних змін ендотелія, які супроводжуються пермеабільними порушеннями, функціонально-біохімічні зміни, зокрема підвищення реактивності до вазоконстрикторних і/або зниження - до вазодилаторних нервових і/або гуморальних регуляторних впливів; дисбаланс між продукцією місцевих ендотеліальних вазоактивних чинників, зокрема простакоїдів, лейкотрієнів і тромбоксанів.

Ще однією ланкою патогенезу мікроциркуляторних порушень є аутосенсibiliзація власними тканинними антигенами, як "забар'єрних" органів, передовсім головного мозку, внаслідок підвищення проникності ГЕБ, так і інших, зокрема щитовидної залози і нирок, які набувають антигенних властивостей внаслідок радіаційного враження. Систематична антигенна стимуляція впродовж тривалого часу призводить до підвищення рівня ЦІК, особливо на тлі уповільнення їх елімінації через ослаблення макрофагоцитарної ланки імунітету. ЦІК ініціюють пошкодження тканин шляхом індукування запального процесу в місцях їх відкладення, в тому числі на ендотелії судин.

Продукти тканинного розпаду викликають аутоантигенну стимуляцію В-лімфоцитів, утворення аутоантитіл і лімфоцитів-кіллерів, сенсibiliзованих до власних тканин. Сприятливим фоном для аутоімунного процесу є зниження функції Т-супресорів. В результаті створюються передумови для участі аутоантитіл і сенсibiliзованих лімфоцитів у розвитку віддалених наслідків радіаційного впливу. Пошкодження ендотелію судин нирок, слід гадати, зумовлює зменшення секреції ним урокінази, а отже, місцевого протеолізу (фібринолізу). Підвищений вихід із дистрофічного епітелію лейцинамінопептидази веде до деградації інгібіторів кристалізації (білків і глюкозамінів), що вкупі із ослабленням місцевого тканинного фібринолізу сприяє утворенню матриці. З другого боку, стресогенне зниження вмісту літолітичних і підвищення - літогенних субстанцій, особливо на фоні вродженої оксало- чи уратурії, створюють умови для седиментації солей.

У випадках збереження достатнього рівня антибактеріального захисту уролітіаз залишається асептичним. Якщо ж рівень захисних сил опускається нижче за критичну межу, в ураженій уролітіазом нирці стає можливим розвиток інфекційного процесу за участю коменсальної (опортуністичної) мікрофлори.

Головним завданням бальнеотерапії є підвищення резистентності організму, як загальної, так і імунної, з метою профілактики обтяження асептичного уролітіазу пієлонефритом, метафілактики рецидивів у хворих в фазі ремісії, поглиблення і пролонгації останньої, пригнічення латентного запального процесу. Актуальним є нормалізація гіперкоагуляції і гіпокортицизму, типових для пієлонефриту. Останнім часом акцентується увага на необхідності пригнічення у хворих пієлонефритом вільнорадикального окислення, підвищення протеолітичної активності крові.

Згідно з адаптогенною амбівалентно-еквілібаторною теорією механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуся, висунутою трускавецькою науковою школою бальнеології на основі

експериментальних досліджень, існує реальна можливість впливу на перелічені ланки саногенезу хронічного пієлонефриту.

Вперше в умовах клініки нами продемонстровано адаптогенну дію бальнеотерапії на курорті Трускавець. Показано, що під впливом бальнеотерапії в кожній із нозологічних груп суттєво підвищується індекс адаптації, не досягаючи, все ж, рівня здорових. Це є відображенням адаптогенної дії бальнеочинників курорту, скерованої на гармонізацію функціонування головних адаптивних систем.

Обчислення інтегрального індексу фагоцитарної ланки свідчать, що вираженість її депресії у хворих на КПН в активній фазі зменшилася, тобто відбувся перехід від Іб ст. до Іа ст. Менш значне вихідне пригнічення функції мікрофагів у хворих на КПН у ф. ремісії чи латентного процесу наприкінці лікування суттєво не змінювалося, залишаючись на рівні Іб ст.

Початкове пригнічення Т-ланки імунітету в цілому по контингенту ліквідаторів було менш вираженим порівняно із фагоцитарною ланкою, при цьому в найменшій мірі у ф. ремісії та значно більший – за наявності латентного чи активного запального процесу. Інтегральні індекси свідчать про здатність стандартного бальнеотерапевтичного комплексу зменшувати депресію даної ланки у хворих з активною фазою із рівня Іа ст. до Іб ст. Ще відчутніший сприятливий ефект констатовано у випадках латентного КПН: вираженість імунodefіциту зменшилася із Іа ст. до Іа ст. Сприятливі зміни в межах Іа ст. мали місце і у хворих в ф. ремісії.

Кіллерна ланка імунітету під впливом бальнеотерапії теж проявляла тенденцію, хоч і менш відчутну, до нормалізації. Так, у хворих з активним та латентним КПН мало місце балансування на межі між Іб і Іа ст. Фаза ремісії характеризувалася сприятливими змінами в межах Іа ст.

В-ланка імунітету, на відміну від попередніх, виявилася активованою до рівня Іб ст. у випадках активного КПН, Іа ст. – латентного КПН та Іб ст. – у хворих в ф. ремісії. Наприкінці курсу бальнеотерапії інтегральний індекс знайдено майже однаковим в усіх трьох групах.

Отже, бальнеотерапія на курорті Трускавець чинить на параметри імунного статусу модулювальну дію, скеровану на їх нормалізацію. В світлі концепції про зв'язок між станом адаптації та резистентності організму виявлений нами імуномодулювальний ефект бальнеотерапевтичного комплексу слід трактувати як один із проявів його адаптогенної дії.

Система гемостазу, як ще одна із контактних захисних систем організму, теж підлегла модулювальному впливу бальнеотерапевтичного комплексу. При цьому виявлено динаміку як прокоагулянтних, так і антикоагулянтних параметрів. У хворих на активний КПН початково помірно підвищений індекс прокоагуляції суттєво не змінюється, натомість індекс антикоагуляції збільшується в значно більшій мірі, так що значення індексу тромбофілії реверсується, тобто має місце гіпокоагуляційний зсув гемостазу.

У хворих на латентний КПН бальнеотерапія спричиняє ослаблення як прокоагулянтних параметрів, так і антикоагулянтних, так що індекс тромбофілії залишається помірно підвищеним. У хворих на КПН в ф. ремісії рівень прокоагуляції знижується незначно, натомість початково підвищений рівень антикоагулянтів суттєво редукується, так що незначна схильність до гіпокоагулябельності реверсується у схильність до незначної гіперкоагулябельності. У осіб із асептичним уролітіазом під впливом бальнеотерапії гіперкоагулябельність сходить нанівець, до нижньої зони норми.

Відзначені сприятливі зміни стану захисних систем організму закономірно поєднуються із ослабленням запального процесу в нирках, про що свідчить позитивна динаміка параметрів сечового синдрому.

Протизапальний ефект бальнеотерапії, в свою чергу, супроводжується покращенням чи нормалізацією ниркових функцій. Зокрема, збільшується ефективний нирковий кровоплин, гломерулярна фільтрація, водний діурез, кліренс сечовини, МСМ, розмах густини сечі в пробі Зімніцького, швидкість секретії і екскреції радіофармакону як враженою, так і контрлатеральною нирками (за винятком нормальних параметрів хворих у ф. ремісії), зменшується період його напіввиведення.

Показано, що стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє “значне покращення” загального клінічного стану у 15,7%, “покращення” – у 51,4%, “незначне покращення” – у 32,9% ліквідаторів аварії на ЧАЕС. При цьому коефіцієнт ефективності редукції окремих синдромів, як правило, тим вищий, чим вираженіший той чи інший синдром при поступленні, що відповідає “закону початкового рівня”. Разом з тим, прояви енцефалопатії, початково порівняно достатньо виражені, піддаються лікувальному впливу незначно.

Прийнявши індекс адаптації в якості факторної ознаки, а інтегральний індекс збереження норми – в якості результативної, можна констатувати, що стан адаптації прямо визначає стан здоров'я особи на 88%. Іншими словами, покращення клінічного стану хворого в значній мірі визначається адаптогенною дією бальнеотерапевтичного комплексу.

Реалізація впливу адаптивних гормонів на клінічний стан хворого опосередковується через захисні системи організму, передовсім імунну. Показано, що відчутне зміщення вектора імунного статусу в напрямку нормалізації асоціюється з співрозмірним поліпшенням клінічного стану хворих. Іншими словами, клінічний ефект бальнеотерапії визначається її імуномодуляційною дією.

Інтегральний індекс патології, з врахуванням сечового синдрому, визначається станом кожної ланки імунітету приблизно в однаковій мірі.

Отже, клінічний стан ліквідаторів в тій чи іншій мірі визначається станом окремих ланок захисних систем організму, стан котрих, в свою чергу, визначається станом адаптації. Поліпшення останньої, як прояв

адаптогенної дії бальнеочинників курорту, закономірно мінімізує вираженість імунодисфункції, зменшуючи як депресію фагоцитарної, кіллерної і Т-ланок, так і активізацію В-ланки, що сприяє редукції клінічних синдромів.

Позаяк нами показано, що сприятливі зміни сечового синдрому та ниркових функцій закономірно пов'язані з покращенням стану захисних систем, тобто підвищенням загальної резистентності організму, зумовленої адаптогенною дією бальнеочинників курорту Трускавець, були підстави сподіватися на підвищення ефективності імунореабілітації шляхом додаткового застосування адаптогенів іншого походження, зокрема рослинного. Актуальність цієї проблеми зумовлена фактами відсутності суттєвих сприятливих змін у окремих хворих.

За результатами порівняльних досліджень констатовано, що як вітчизняний фітоадаптоген бальзам "Кримський", так і імпортований бальзам Бітнера приблизно в однаковій мірі здатні посилювати сприятливий вплив стандартного бальнеотерапевтичного комплексу на Т-, В- та фагоцитарну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авария на ЧАЭС: Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информационный бюллетень.- Вып. 2, том 1,2.-К.: УНЦРМ, 1992.- 514 с.
2. Авраменко О.І., Сиваченко Т.П. Стан здоров'я населення після аварії на ЧАЕС (за даними Київської обл.)// Лік. справа.- 1993. - N 7.- С. 6-10.
3. Авраменко О.І., Сиваченко Т.П., Єлагін В.В. Стан здоров'я учасників ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи (Київська область) // Медична реабілітація потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи: Тези доп. наук.- практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 74-75.
4. Агзамова Р.Т., Заславский Р.М., Тейблум М.М., Перепелкин Е.Г. Лечение гепарином и курантилом больных хроническим пиелонефритом в зависимости от суточных ритмов показателей гемокоагуляции // Урология.- 1995.- № 3.- С. 29-30.
5. Адаптогени і радіація / Алексеев О.І., Попович І.Л., Панасюк Є.М. та ін.- К.: Наук. думка, 1996.- 126 с.
6. Адо А.Д. Общие вопросы учения о реактивности организма// Патологическая физиология / ред. А.Д.Адо и Л.М.Ишимова. - М.:Медицина, 1973. - С.100-125.
7. Аклев А.В., Косенко М.М. Количественная, функциональная и цитогенетическая характеристика лимфоцитов и некоторые показатели иммунитета у лиц, принимавших участие в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС // Гематология и трансфузиология.- 1991.-36. № 8.- С. 24-26.
8. Аклев А.В., Косенко М.М. Обобщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения подвергнувшегося облучению // Иммунология.- 1991.- № 6.- С. 4-7.
9. Акмаев И.Г. Взаимодействие основных регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клин.мед.- 1990.- № 8.- С. 7-12.
10. Аксентийчук М.И., Волчок Я.И., Ковальчин С.И. и др. Динамика иммунологических показателей у участников восстановительных работ на ЧАЭС на этапе санаторно-курортной реабилитации // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах. -Тез. докл. науч.-практ. конф.- Трускавец, 1994.- С. 41-42.
11. Актуальні питання медичної реабілітації.- Тези доп. наради-конф.- Одеса, 1994.- 188 с.
12. Алексатин Р.М. Авария на Чернобыльской АЭС и радиологические проблемы // Медицинская радиология.- 1992.- № 1.- С. 40-42.
13. Алексеев А.И., Орлов О.Б., Шимонко И.Т. Трускавец – жемчужина Прикарпатья.- К.: Наук. думка, 1999.- 185 с.
14. Алексеев А.И., Саранча С.Н., Левкут Л.Г., Попович И.Л. Потенцирование адаптогенного действия лечебных факторов курорта Трускавец бальзамом "Крымский"// Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 10-летию сан. "Молдова" (Трускавец, июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 46-47.
15. Алексеев О.И., Шимонко И.Т., Орлов О.Б. Лечение и реабилитация на курортах Трускавец и Сходница.- К.: Здоров'я, 1994.- 176 с.
16. Алексеева И.Н., Брызгина Т.М., Павлович С.И., Ильевич Н.В. Печень и иммунологическая реактивность организма.- К.: Наук. думка, 1991.- 167 с.
17. Алексеева І.М., Алексюк Л.І., Бризгіна Т.М. та ін. Біохімічні та морфологічні зміни у печінці шурів із зони аварії на ЧАЕС та таких, що зазнали опромінення інкорпорованим ¹³⁷Cs в умовах м. Києва // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 63-66.
18. Алексеев О.І. Експериментальне і клініко-фізіологічне обґрунтування застосування бальзаму "Кримський" для реабілітації на курорті Трускавець потерпілих в результаті Чорнобильської катастрофи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Львів, 1996.- 25 с.
19. Алексеев О.І. Перебіг процесів адаптації під час курортної реабілітації у хворих, що зазнали дії радіоактивного опромінення // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1996.- N 4.- С. 8-11.
20. Алексеев О.І., Величко Л.М., Білас В.Р., Саранча С.М. Зв'язок між типом лейкограми крові та станом неспецифічного захисту організму дітей та підлітків // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1998.- № 1(13).- С. 58-59.
21. Алексеев О.І., Грінченко Б.В., Радісюк М.І. та ін. Модуляція бальзамом "Кримський" впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на обмін речовин у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- Т.2.- 1997.- С. 53-55.
22. Алексеев О.І., Радісюк М.І., Шимонко І.Т. Радіація. Санаторно-курортна реабілітація.- К.: Наук. думка, 1995.- 94 с.
23. Алексеев О.І., Саранча С.М., Попович І.Л. Вплив лікування на курорті Трускавець на імунітет і неспецифічну опірність у осіб, проживаючих в зоні радіоактивного контролю // Перспективи відновлювального лікування та актуальні питання санаторно-курортного оздоровлення: Тези доп. н.-пр. конф., присв. 25-річчю сан. "Південний Буг" МВС України (Хмельник, листопад 1995 р.).- Вінниця, 1995.- С. 21-22.
24. Алексеев О.І., Стечик В.І., Петровський О.Б. та ін. Застосування біорезонансної інформотерапії для підвищення ефективності відновлення бактеріцидної здатності крові урологічних хворих в умовах бальнеотерапії на курорті Трускавець // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці: Матер. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.- (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- К., 1997.- С. 58-59.
25. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Кузьмин А.В. Биорегулирующая терапия больных хроническим пиелонефритом // Урология.- 1997.- № 4.- С. 6-8.
26. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Смирнов В.С. Иммунное состояние у больных первичным и вторичным хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология.- 1996.- № 3.- С. 17-20.
27. Аміразян С.А., Філіпова С.М., Тихомирова М.Ю. Семіотика "чорнобильського синдрому" та роль соціально-психологічних чинників у його формуванні та розвитку // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 13-15.
28. Андросова С.О. Радиационный нефрит // Клиническая нефрология. Т. 2 / Под ред. Е.М. Тареева.- М.: Медицина, 1983.- С. 266-269.
29. Андросова С.О. Санаторно-курортное лечение лиц с заболеваниями почек // Нефрология: Рук-во для врачей: в. 2 т. Т. 2 / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.: Медицина, 1995.- С. 393-396.
30. Анна-Гельдьева А.Г. Нейрогуморальная регуляция фагоцитарной активности лейкоцитов крови (экспериментально-клинические исследования): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.- Ашхабад, 1963.- 26 с.
31. Антипкін Ю.Г., Чернишов В.П., Васюк О.М. та ін. Характеристика деяких імунологічних показників в динаміці у дітей, які народилися у жінок, евакуйованих із зони радіаційного забруднення // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозіум. Матеріали.- К., 1997.- С. 12-13.
32. Антоненко В.Т. Лимфоидная система как основа резистентности организма и ее роль в гуморальной регуляции лимфопептидами реактивности и резистентности // Лік. справа.- 1993.- N 2-3.- С. 1-8.
33. Арбулиев М.Г., Арбулиев К.М., Османов Г.М. К вопросу лечения гнойного пиелонефрита // Урология.- 1997.- № 6.- С. 14-17.
34. Артамонов Н.О., Бусыгина Н.А., Губский В.И. Научно-ведческий анализ проблем нарушений иммунного статуса человека под воздействием экстремальных факторов аварии на Чернобыльской АЭС // Иммунология.- 1993.- № 2.- С. 38-60.
35. Афанасьев Б.В., Алмазов В.А. Родоначальные кроветворные клетки человека.- Л.: Наука, 1985.- 204 с.
36. Афанасьєва Н.І. Імунна реактивність і тиреоїдна патологія у населення сходу України після аварії на ЧАЕС. Повідомлення 2. Доброякісна та злоякісна тиреоїдна патологія // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 2.- С. 162-166.
37. Афанасьєва Н.І., Ткаченко Г.І., Астап'єва О.М. та ін. Критерії формування "групи ризику" виникнення захворювань щитовидної залози серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1994.- 1.- С. 14-16.
38. Бабов К.Д., Бобылева О.А., Литвиненко А.Г. и др. Чернобыльская катастрофа. Медицинская реабилитация. 10 лет работы. // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1996.- N 4.- С. 2-8.
39. Бабов К.Д., Литвиненко А.Г. Актуальные задачи медицинской реабилитации // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- N 1.- С. 2-4.

40. Бабов К.Д., Литвиненко А.Г. Современные подходы к применению физических лечебных факторов в реабилитации лиц, подвергшихся воздействию вредных факторов при аварии на ЧАЭС // Актуальные проблемы медицинской реабилитации: Мат. респ. науч.-практ. конф.- Одесса, 1999.- С. 6-9.
41. Бабов К.Д., Литвиненко А.Г., Жила К.Д. и др. Клинико-патогенетическое обоснование использования природных и преформированных физических факторов в реабилитации ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. науч.-пр. конф.- К.: 1994.- Т.1.- С. 51-52.
42. Бабов К.Д., Лобода М.В. Состояние и перспективы развития медицинской реабилитации в системе АО "Укрпрофздравница" (по материалам коллегии МЗО Украины и правления АО "Укрпрофздравница") // Мед. реабил., курортот., физиотер.- 1997.- № 3.- С. 2-4.
43. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.- М.: Медицина, 1979.- 298 с.
44. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
45. Басва О.В., Соколенко В.Л. Модифікація експресії CD3+, CD4+ та CD8+-поверхневих маркерів мононуклеарами периферичної крові у осіб, які зазнали впливу іонізуючого опромінення // УРЖ.- 1996.-4, вип. 1.- С. 59-61.
46. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава, 1998.- 208 с.
47. Бакай Т.С., Митряева Н.А., Губский В.И. Симпато-адреналовая система ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в разные сроки после аварии // УРЖ.- 1993.- 1, № 3.- С. 157-160.
48. Балаховский И.С. Гормоны. Неорганические вещества // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 250-276.
49. Балаховский И.С. Липиды // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.
50. Бальнеофторрадиоекологія. Вплив лікувальних чинників курорту Трускавець на стан пристосувально-захисних систем осіб, потерпілих від наслідків Чорнобильської катастрофи/ Флюнт І.С., Чебаненко О.І., Грінченко Б.В., Барияк Л.Г., Попович І.Л.-К.: Комп'ютерпрес, 2002.-112 с.
51. Балуда В.П., Мельников А.П., Лукьянова Т.И. Роль фибронектина в гемостазе // Казан.мед.журн.- 1984.- № 3.- С. 213-217.
52. Бандажевский Ю.И. Патогенетические аспекты структурно-функциональных изменений со стороны ряда органов и систем в условиях воздействия инкорпорированных в организм радионуклидов // Чернобыль: экология и здоровье.-Гомель, 1996.- № 1.- С. 55-57.
53. Бандажевский Ю.И., Угольник Т.С., Уевская И.В. и др. Состояние иммунитета у детей из районов, загрязненных радионуклидами // Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм / Под ред. Ю.И. Бандажевского, В.В. Лелевича.- Гомель, 1995.- С. 35-47.
54. Бандажевский Ю.И., Фомченко Н.Е. Патоморфология почек и печени у лабораторных животных при воздействии радионуклидов и энтеросорбентов // Чернобыль: экология и здоровье.- Гомель, 1996.- № 3.- С. 49-52.
55. Барабой В.А. Патогенез медицинских последствий радиационных катастроф.- К., 1996.- 23 с.
56. Барабой В.А. Радиобиология малых доз та низьких інтенсивностей // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 9-17.
57. Барабой В.А. Чернобыль: 10 лет спустя. Медицинские последствия радиационных катастроф.- К.: Чернобыльинтеринформ, 1996.- 187 с.
58. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс.- СПб: Наука, 1992.- 148 с.
59. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация.- К.: Наук. думка, 1991.- 256 с.
60. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии.- К.: Наук. думка, 1997.- 420 с.
61. Барияк И.Р., Демина Э.А. Лучевые маркеры в лимфоцитах периферической крови ликвидаторов со злокачественными новообразованиями // Доп. НАН України.- 2001.- № 2.- С. 190-193.
62. Баркаган З.С., Личов В.Г. Методи визначення показників системи гемостазу // Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарної, З.П. Гетге.- К.: Вища школа, 1994.- С. 291-373.
63. Бачурін В.І., Хаджихіс Ф. Динаміка змін імунологічних показників у хворих на гострий калькульозний пієлонефрит на основі цукрового діабету при комплексному лікуванні з застосуванням вітчизняного препарату тіотриазоліну // Урологія.- 2000.- № 2.- С. 14-17.
64. Бачурін Г.В. Вплив іонізуючого опромінення на розвиток пієлонефриту в експерименті // Урологія.- 1999.- № 1.- С. 12-15.
65. Бебешко В.Г., Клименко В.И. Клинические аспекты чернобыльской катастрофы. Кроветворная система // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 449-454.
66. Белокрыницкий Д.В. Методы клинической иммунологии // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 277-311.
67. Беляков И.М., Ярилин А.А., Надеждина Н.М. и др. Некоторые показатели периферического звена иммунной системы у ликвидаторов и больных, перенесших острую лучевую болезнь, через 5 лет после воздействия факторов радиационной аварии // Радиобиология.- 1992.- 32, № 3.- С. 349-355.
68. Бережная Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гемостаз.- К.: Наук. думка, 1988.- 192 с.
69. Береза В.Я., Чаяло П.П. Вплив пектину на пострадіаційні зміни у вільнорадикальних та антиоксидантних системах щурів // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 53-55.
70. Берхин Е.Б. Влияние иммуностимуляторов на канальцевую секрецию ксенобиотиков в почке // Бюл.эксп.биол.мед.- 1985.- 100, № 11.- С. 584-586.
71. Біоактивна вода "Нафтуса" і шлунок / За ред. Поповича І.Л., Івасівки С.В., Флюнта І.С., Перченка В.П.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- 234 с.
72. Боголюбов В.М., Зубкова С.М. Адаптивные изменения в организме при действии физических факторов // Мед. реабил., курортот., физиотер.- 1995.- № 1.- С. 5-9.
73. Боголюбов В.М., Чумбурідзе Э.Ш., Ярустовская О.В. и др. Динамика иммунологической реактивности у больных с ановуляторными менструальными циклами при трансцеребральном лечении электрическим полем УВЧ // Вопр. курортот.- 1985.- № 4.- С. 8-10.
74. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови.- К.: Здоров'я, 1989.- 240 с.
75. Боржівський А.Ц. Оцінка ефективності лікування хворих з каменями верхньої третини сечовода методом екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) // Урологія.- 1999.- № 2.- С. 23-26.
76. Боржівський А.Ц. Ренографічні зміни функції нирок у хворих на уретеролітіаз, лікованих методом екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) // Урологія.- 1999.- № 2.- С. 26-29.
77. Боржівський О.А. Безпосередні результати реабілітаційного лікування хворих на уретеролітіаз після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії (ЕУХЛ) // Урологія.- 1999.- № 1.- С. 21-25.
78. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология: Рук-во для врачей: в. 2 т. Т. 2 / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.: Медицина, 1995.- С. 109-140.
79. Боцюрко В.І. Віддалені наслідки впливу інкорпорованого радіоактивного йоду на ендокринну систему в умовах ендемічної місцевості // Лік. справа.-1995.- № 3-4.- С. 29-31.
80. Боцюрко В.І. Віддалені соматичні ефекти застосування радіоактивного йоду у осіб із захворюваннями щитовидної залози // УРЖ.- 1994.-2, вип. 1.- С. 40-42.
81. Братчик А.М., Веремеенко К.М., Бокарев И.М., Ена Я.М. Клинические проблемы фибринолиза.- К.: Здоров'я, 1993.- 344 с.
82. Брехман И.И. Введение в валеологию - науку о здоровье.- Л.: Наука, 1987.- 125 с.
83. Брехман И.И. Элеутерококк.- Л.: Наука, 1968.- 186 с.
84. Бузунов В.А., Марценюк С.Н. Эпидемиологические исследования здоровья населения // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Информ. бюллетень.- К., 1991.- С. 135-154.
85. Булдаков Л.А. Радиобиология и радиационная гигиена // Радиобиология.- 1991.- 31(4).- С. 527-536.

86. Бульба А.Я. Типи сумісних реакцій на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець тиреоїдного статусу і В-ланки імунітету жінок із гіперплазією щитовидної залози // Укр. бальнеол. журн.-2002.-№4.- С. 35-39.
87. Бульба А.Я. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на білково-азотистий, ліпідно-пігментний та вуглеводний обмін (Огляд) // Укр. бальнеол. журн. -2000. -№3,4. - С.67-72.
88. Бульба А.Я. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на тиреоїдний статус жінок із гіперплазією щитовидної залози // Укр. бальнеол. журн. -2002.-№3. - С.46-50
89. Бульба А.Я. Інформаційно-діагностична цінність міри скорельованості параметрів імунітету // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№4.- С. 36-40.
90. Бульба А.Я. Оцінка імунного статусу та його зв'язку зі станом адаптації у жінок репродуктивного віку зі сукупною урогінекологічною патологією, котрі перебувають на лікуванні на курорті Трускавець // Експер.та клін.фізіол. і біохім.- 2000.- № 3 (11).- С. 71-77.
91. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів В-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн.- 2002.-№1.- С. 45-48 .
92. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів Т- і В-клітинної ланок імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.), присвяч. 175-річчю курорту та 60-річчю лауреата премій ім. О.О. Богомольця та Т.Торосевича д.м.н., проф. С.В. Івасівки.- Трускавець, 2002.- С. 22-24.
93. Бульба А.Я. Типи реакцій параметрів Т-клітинної ланки імунітету на курс бальнеотерапії на курорті Трускавець // Експер.та клін.фізіол. і біохім.- 2002.- № 3 (19).- С. 39-44.
94. Бульба А.Я., Саранча С.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець із застосуванням амаранту багряного на пристосувально-захисні механізми школярів, мешканців радіаційно забруднених теренів // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№ 3.- С. 45-54.
95. Бульба А.Я., Чебаненко Л.О., Величко Л.М. Особливості стану Т- і В-ланок імунітету у школярів з різною нозологічною обтяженістю, котрі перебувають на реабілітації на курорті Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеол. журн. - 2001.- № 2.- С. 71-76.
96. Бурлакова Е.Б. Эффект сверхмалых доз // Вестн. РАН.- 1994.- 64, № 5.- С. 420-431.
97. Бутенко А.К. Особенности иммунофенотипа лимфоцитов крови у больных лимфогранулематозом // Лікар.справа.- 2000.- № 6.- С. 10-12.
98. Бычкова Н.Г. Особенности иммунного статуса у здоровых лиц, принимавших участие в ликвидации последствий на ЧАЭС // Курортная реабилитация больных с патологией внутренних органов: Медична наукова конф., присвячена 125-річчю курорту Поляна.- К., 1993.- С. 93.
99. Бычкова Н.Г., Марушко Ю.В., Бычкова С.А. Сезонные колебания иммунологической реактивности у часто болеющих детей // Лік. справа.- 1996.- N 5-6.- С. 113-116.
100. Бычкова Н.Г., Передерий А.Г. Состояние Т- и В- систем иммунитета у больных с заболеваниями органов пищеварения, протекающих на фоне внутреннего облучения // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС.- Тез. докл.- К.- 1991.- С. 36-37.
101. Валуца В.М. Структура заболеваемости и инвалидности среди горнорабочих - ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // Врач. дело.- 1993.- № 2-3.- С. 39-41.
102. Валуцкас К., Ашкочиус В., Мілашене В., Меркитіс Р. Дослідження імунної системи мешканців зони спостереження Інгалінської АЕС та працюючих на АЕС // УРЖ.- 1994.-2, вип. 4.- С. 229-231.
103. Василенко И.Я. Поражение продуктами ядерного деления: метаболизм, клиника, патогенез // Врач. дело.- 1987.- N 8.- С. 4-11.
104. Васильев Н.В., Волянский Ю.Л., Яблчанский Н.И. Клиника внутренних болезней в свете иммунологии // Лік. справа.- 1994.- N 2.- С. 94-100.
105. Васильев Н.В., Кузник Б.И. Современные представления о системе иммуногенеза и неспецифической резистентности организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. -М.: Медицина, 1989.- С. 12-40.
106. Васильева Н.Г., Чопік Н.Г. Кількісні зміни ліпідів та вміст катехоламінів в головному мозку // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 57-64.
107. Ващенко В.И., Смирнов В.С. О некоторых критериях оценки иммуномодулирующего действия малых доз радиации // Радиобиология.- 1990.- 30, №4.- С. 561.
108. Величко Л.М., Алексеев О.І., Попович І.Л. та ін. Чи відображає лейкограма крові стан опірності організму? // Здобутки клінічної та експериментальної медицини.- Випуск 2: Мат. XL підсумк. наук. конф.- Ч. 1.- Тернопіль, 1997.- С. 60-62.
109. Величко Л.М., Гринченко Б.В., Чебаненко Л.О. та ін. Вегетативний гомеостаз у школярів з радіаційно контрольованих територій і вплив на нього реабілітації на курорті Трускавець // Експер. та клін. фізіол. і біохімія.- 1998.- 1 (1).- С. 67-75.
110. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.Н. Протеолиз в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1988.- 198 с.
111. Винницький О.Р. Післярадіаційна енцефалопатія // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 100-116.
112. Виру А.А., Кыргі П.К. Гормоны и спортивная работоспособность.- М.: Ф и С, 1983.- 159 с.
113. Вихоть Н.Е., Пастер Е.У. Факторы естественной резистентности // Иммунология: Практикум.- К.: Вища школа, 1989.- С. 265-298.
114. Віддалені наслідки опромінення в імунній та гемопоетичній системах.- Тези наук.-практ. конф. (м. Київ, 7-10 жовтня, 1996 р.). - К., 1996.- 210 с.
115. Відновлення системи травлення та сечовиділення у потерпілих від чорнобильської катастрофи в умовах бальнеологічного курорту / Стеценко Г.І., Бейда П.А., Перченко В.П., Флюнт І.С. // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я.- 1999.- С. 65-79.
116. Вінніков В.А., Мазник Н.О., Гайсенюк Л.О., Роздільський С.І. Цитогенетичні ефекти у ліквідаторів у віддалені терміни після опромінення // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 16-18.
117. Влияние низких доз ионизирующей радиации и других факторов окружающей среды на организм / Руднев М.И., Варешкин В.В., Береговская Н.Н. и др.- К.: Наук. думка, 1994.- 216 с.
118. Возианов А.Ф., Гудзенко П.Н., Штанько Л.В., Ильинская Т.Н. Функциональные методы исследования в детской урологии.- К.: Здоров'я, 1982.- 144 с.
119. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А. Острый пиелонефрит и состояние иммунитета // Врач. дело.- 1991.- № 4.- С. 26-29.
120. Возианов О.Ф., Люлько О.В. Урологія: Підручник.- К.: Вища школа, 1993.- 711 с.
121. Возианов О.Ф., Сайдакова Н.О., Павлова Л.П., Непомнящий В.М. Епідеміологічний аналіз захворюваності на рак нирки у радіаційно забруднених регіонах України // Урологія.- 2000.- № 4.- С. 3-9.
122. Возианов С.О., Бойко С.О., Забарко Л.Б., Романенко А.М. Особливості морфогенезу уротеліального раку сечового міхура у хворих, які проживають на екологічно та радіоактивно забруднених територіях України // Урологія.- 1999.- № 4.- С. 50-54.
123. Войтенко В.П. Здоровье здоровых. Введение в санологию.- К.: Здоров'я, 1991.- 246 с.
124. Воробьев Е.М., Степанов Р.П. Ионизирующее излучение и кровеносные сосуды.- М.: Энергоиздат, 1985.- 293 с.
125. Воробьев Л.П., Бусарова Г.А. Адаптационные реакции у больных острой пневмонией // Лік. справа.- 1993.- N 1.- С. 47-51.
126. Воробьева А.М., Кузовкова С.Д., Фурманенко Е.Д. и др. Влияние инкорпорированного Cs-137 на иммунный статус и клиническое течение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки // Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл.- К., 1993.- С. 70-71.
127. Вошпеинец Г.А., Лендел М.Ф., Гайсак М.А. Влияние высокоминерализованной борсодержащей минеральной воды "Пасека" на гормонально-иммунологические показатели у больных язвенной болезнью ДПК // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения.- Тез. докл. Всесоюз. н.-пр. конф.- Моршин, 1986.- С. 29-31.
128. Вялхова А.А., Бухарин О.В., Грищенко В.А. Микробиологические критерии бактериурии у детей с латентным пиелонефритом // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 1996.- № 6.- С. 54-58.
129. Галицкая Н.Х., Хмельевская Л.А., Жук Г.М. Состояние Т- и В-систем иммунитета у детей, подвергшихся радиационному воздействию // Радиобиология.- 1990.- 30, № 4.- С. 562.

130. Ганич Т.М. Деякі особливості загального та імунологічного стану дітей під впливом малих доз іонізуючого випромінювання // Актуальные вопросы санаторно-курортного лечения. - Мат. науч.-практ. конф. - Ужгород, 1990. - С. 153-155.
131. Гансенюк Л.А., Мазнык Н.А., Никулина И.В. Гематологические и цитогенетические эффекты у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. - Тез. докл. - К., 1992. - С. 47-48.
132. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1977. - 119 с.
133. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 2-е изд. - 1979. - 120 с.
134. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 3-е изд. дополн. - 1990. - 224 с.
135. Гесев Ю.В., Ткаченко С.В. Вплив безперервного мембранного плазмаферезу на імуногемостазіологічні показники породіль з гестаційним пієлонефритом // Урологія. - 1999. - № 4. - С. 25-26.
136. Гесев Ю.В., Чайка В.К., Ткаченко С.В. Особливості мікробіоценозу у породіль з пієлонефритом // Урологія. - 2000. - № 1. - С. 44-47.
137. Головкин А.А., Нелина И.Н. Иммунологическая характеристика детей и подростков, эвакуированных из 30-км зоны аварии на Чернобыльской АЭС // Респ. науч.-практ. конф.: Тез. докл. - К., 1991. - С. 50-51.
138. Гончарук Е.Г., Бардов В.Г., Картиш А.П. та ін. Експериментальне вивчення механізму комбінованої дії на організм іонізуючого випромінювання, пестицидів, нітратів, солей свинцю і кадмію // Лік. справа. - 1995. - № 5-6. - С. 7-12.
139. Горбань Є.М. Ендокринна система в умовах дії низьких доз іонізуючого випромінювання // УРЖ. - 1996. - 4. - С. 96-103.
140. Гордиенко С.М. Приемлемый для клинической практики метод оценки активности естественных и антителозависимых киллерных клеток // Лаб. дело. - 1983. - № 9. - С. 45-48.
141. Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизм и значение // Гомеостаз. - М.: Медицина, 1981. - С. 5-28.
142. Горизонтов П.Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз. - М.: Медицина, 1981. - С. 538-573.
143. Говман Дж. Чернобыльская авария : радиационные последствия для настоящего и будущих поколений. Минск: Высшая школа, 1994. - 574 с.
144. Гребенюк О.В., Беруль А.Ф. Санаторно-курортное лечение детей из областей, которые пострадали в результате аварии на ЧАЭС // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах. - Тез. докл. науч.-практ. конф. (июль, 1994 г.). - Трускавец, 1994. - С. 32-33.
145. Григорьева В.Д., Нестеров Н.И., Кияткин В.А. Эффективность дециметроволновой терапии у больных хроническим пиелонефритом // Вопр. курортол. - 1985. - № 4. - С. 11-14.
146. Гридько О.М. Результати ультразвукового дослідження щитовидної залози хворих на гіпотиреоз, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС // УРЖ. - 1997. - 5, вип. 3. - С. 286-288.
147. Гриневич Ю.А., Ганул В.Л., Бендюг Г.Д. и др. Изменение состояния некоторых показателей иммунной системы у людей после аварии на ЧАЭС // Лік. справа. - 1993. - № 4. - С. 28-31.
148. Гринзайд М.И. О роли иммунологических реакций в механизме лечебного действия питьевых минеральных вод // Механизмы действия питьевых минеральных вод. - Сб. науч. тр. - Пятигорск, 1982. - С. 15-18.
149. Гринзайд Ю.М. Иммунологическая чувствительность к пентагастрину при язвенной болезни в условиях курорта // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения. - Тез. докл. Всесоюз. н.-пр. конф. - Моршин, 1986. - С. 28-29.
150. Грицай Н.М., Литвин А.А., Лазарева З.А. Динаміка лімфоцитів та імунoglobulinів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС через 5 і 6 років після опромінення // Лік. справа. - 1993. - № 9. - С. 47-48.
151. Грицюк А.И., Амосова К.М., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. - К.: Здоров'я, 1994. - 256 с.
152. Грищенко В.А., Бухарин О.В., Вялкова А.А. Факторы риска развития пиелонефрита у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - № 1. - С. 23-26.
153. Грінченко Б. Саногенетичне обґрунтування застосування нового українського фітоадаптогену для підвищення ефективності бальнеотерапії на курорті Трускавець // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.). - Тези доповідей. - Львів, Трускавець. - 2000. - С. 126-127.
154. Грінченко Б.В. Відновлення неспецифічного захисту хворих на калькулезний пієлонефрит засобами бальнео- та фітотерапії на курорті Трускавець // Междунар. науч. пр. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.). - Мед. реабил., курортол., физиотер. - 1999. - №3 (дод.). - С. 81.
155. Грінченко Б.В. Застосування бальзаму "Кримський" в комплексній бальнеотерапії на курорті Трускавець // Матер. VII Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Ужгород, 16-20 серпня 1998 р.). - Укр. мед. вісті. - 1998. - 2, № 1-2 (59-60). - С. 193.
156. Грінченко Б.В. Імуномодуючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та жень-шеню на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець // Матер. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.). - Трускавець, 2002. - С. 18-20.
157. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу бальнеотерапії із застосуванням бальзамів "Кримський" та Бітннера на фізичну працездатність та центральну гемодинаміку // Укр. бальнеол. журн. - 1998. - 1, № 4. - С. 36-38.
158. Грінченко Б.В. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на ефективність стимулюючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан адаптації та працездатності // Укр. бальнеол. журн. - 2001. - № 3. - С. 41-44.
159. Грінченко Б.В. Фітоадаптогени як засоби підвищення ефективності імуномодуючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля. - Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присвяч. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.). - Трускавець, 2001. - С. 27-29.
160. Грінченко Б.В., Алексєєв О.І., Гарванко С.В. Порівняльне дослідження впливу фітоадаптогенів жень-шеню і бальзаму "Кримський" на імуномодуючу дію бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Укр. бальнеол. журн. - 2001. - № 4. - С. 41-47.
161. Грінченко Б.В., Саранча С.М., Величко Л.М. та ін. Загальні адаптаційні реакції та їх гормональне та метаболічне забезпечення у школярів, що мешкають на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на них реабілітації на курорті Трускавець // Укр. бальнеол. журн. - 1998. - 1, №1. - С. 35-41.
162. Грінченко Б.В., Флонт Р.М., Алексєєв О.І. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням бальзаму "Кримський" на обмін натрію і калію у хворих уролітіазом, потерпілих в результаті аварії на ЧАЕС // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 року). - К., 1998. - С. 169-170.
163. Грінченко Б.В., Цимбала Я.І., Бариляк Л.Г. Застосування вітчизняного фітоадаптогену "Бальзам Кримський" для підвищення ефективності імунореабілітації на курорті Трускавець дітей-мешканців радіаційно забруднених регіонів: II націон. конф. фізіотер. і курортол. "Курортні природні ресурси та фізичні чинники в медичній реабілітації" (Слов'янськ, 12-13 листопада 2002 р.) // Мед. реабил., курортол., фізіотер. - 2002. - №3 (дод.). - С. 267-268.
164. Грінченко В.М., Фоменко С.М. Застосування гіпербаричної оксигенації в комплексній терапії хворих на курорті Трускавець // Мед. реабил., курортол., фізіотер. - 1997. - № 1. - С. 65-68.
165. Грыцив В.Е., Епишин А.В. Т-, В-системы лимфоцитов и неспецифические факторы защиты у больных гипотиреозом // Врач. дело. - 1988. - № 2. - С. 52-56.
166. Губрий И.Б. Изменения иммунокомпетентных клеток под воздействием ионизирующей радиации // Цитол. и генет. - 1994. - 28, № 1. - С. 90-98.

167. Губрий И.Б., Максик Т.В. Исследования действия ионизирующей радиации на развитие возрастной супрессии // Радиобиологический съезд (Киев, 20-25 сент. 1993 г.). - Пушино. - Тез. докл. - Ч. 1. - С. 276.
168. Гуда В., Козак Р. Медичні проблеми наслідків аварії на ЧАЕС // Лік. справа. - 1993. - N 10-12. - С. 21-24.
169. Гуменюк О.В. Стан імунітету у вагітних, хворих на хронічний пієлонефрит // Буковин. медичн. вісник. - 2002. - 6, № 1. - С. 35-37.
170. Гуляев Г.К., Даутова Р.Ю., Каминская Т.А. и др. Некоторые особенности клиники и санаторно-курортного лечения детей из зоны радионуклидного загрязнения // Вестн. физиотер. и курортол. - 1995. - N 3. - С. 9-10.
171. Данилаш М.М., Воцпеинєв Г.А., Урбан В.І., Фекийшгазі С.Б. Особливості імунного статусу та функція нирок у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання // Лікар. справа, 1996. - № 1-2. - С. 18-20.
172. Данилова Л.Я. Реактивность и ее роль в патологии // Патологическая физиология / ред. Н.Н.Зайко. - К.: Вища школа, 1985. - С. 73-83.
173. Дардымов И.В. Женьшен, элеутерококк (К механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. - 189 с.
174. Деденко И.К., Софиев Г.И. Изменение клинико-биологических и иммунологических показателей ликвидаторов аварии на ЧАЭС под влиянием сорбентов // Итоги оценки последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. науч.-практ. конф. - К., 1991. - С. 60-61.
175. Делекторская Л.Н. Низкомолекулярные азотистые вещества. Пигменты // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - С. 215-230.
176. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. - М.: Медицина, 1980. - 296 с.
177. Денисюк В.Г., Косякова Н.П., Симонович А.С. и др. Влияние хлоридно-гидрокарбонатно-кальциево-натриевой минеральной воды "Выгодская" на клинико-функциональное состояние, морфологию слизистой желудка и иммунологическую реактивность организма у больных язвенной болезнью // Санаторно-курортное лечение больных заборлеваниями органов пищеварения. - Тез. докл. Всесоюз. н.-пр. конф. - Моршин, 1986. - С. 31-33.
178. Дзяк Г.В., Илєдука Я.А., Евстигнеев И.В. и др. Изменение в периферической крови у лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с различной дозой внешнего облучения // Актуальные проблемы ликвидации медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Тез. докл. К., 1992. - С. 71-72.
179. Дія бальнеотерапії на обмін електролітів у хворих уролітіазом / Попович І.Л., Шимонко І.Т., Флюнт І.С., Стременик Є.Ф., Білас В.Р. // Проблеми і перспективи подальшого розвитку санаторно-курортної справи. - Тези доп. наук.-практ. конф. (листопад 1991 р.). - Трускавець, 1991. - С. 138-140.
180. Дмитриев И.Б., Зубаренко А.В., Павлова Е.С. и др. Иммунореабилитация детей с аутоиммунным тиреоидитом из районов радионуклидного загрязнения // Мед. реабил., курортол., физиотер. - 1997. - N 3. - С. 44-47.
181. Дмитриев И.Б., Зубаренко А.В., Павлова Е.С. и др. Реабилитация детей с патологией щитовидной железы, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС // Мед. реабил., курортол., физиотер. - 1997. - N 4. - С. 48-49.
182. Дмитрієв І.Б. Ефективність комплексної імунореабілітації із застосуванням фізичних факторів у дітей з патологією щитовидної залози із радіаційно забруднених районів // Актуальные проблемы клинической иммунологии, эпидемиологии и микробиологии. - Луганск-Харьков, 1997. - С. 43-45.
183. Дмитрієв І.Б. Фізичні фактори в комплексній реабілітації дітей з патологією щитовидної залози, що потерпіли внаслідок аварії на ЧАЭС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Одеса, 1997. - 14 с.
184. Долгушин И.И., Колесников О.Л., Селянина Г.А. и др. Оценка влияния гидрокарбонатно-хлоридной натриевой минеральной воды на иммунную систему крыс // Вопр. курортол. - 2000. - № 4. - С. 13-14.
185. Доценко С.А. Эффективность санаторно-курортного лечения детей с различными формами склеродермии в зависимости от адаптационно-приспособительных реакций организма // Мед. реабил., курортол., физиотер. - 1995. - N 2-3. - С. 21-25.
186. Дранник Г.Н. Иммунонефрология. - К.: Здоров'я, 1989. - 184 с.
187. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Одеса: АстроПринт, 1999. - 604 с.
188. Дранник Г.Н. Основные понятия об иммунном ответе организма // Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов. - К.: Здоров'я, 1985. - С. 9-50.
189. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты. - К.: Здоров'я, 1994. - 228 с.
190. Дранник Г.Н., Пыриг Л.А. Нарушения иммунной системы при заболеваниях почек // Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов. - К.: Здоров'я, 1985. - С. 191-228.
191. Дрянская В.Е. Клинико-иммунологические эффекты иммунотерапии у больных острым пиелонефритом // Лікар. справа. - 1997. - № 4. - С. 89-92.
192. Дубенко С.Г., Товажнянська О.Л. Співвідношення рівня вазоактивних речовин та порушення мозкової гемодинаміки у осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЭС // УРЖ. - 1997. - 5, вип. 3. - С. 289-295.
193. Дунаєвська С.Г. Порушення церебральної гемодинаміки за даними РЕГ // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова. - К.: УНДІНХ, 1993. - С. 161-167.
194. Елманов И.В. Острый гестационный пиелонефрит // Урология. - 1997. - № 6. - С. 49-53.
195. Епишин А.В., Гризлов В.Е., Венгер Е.П. Иммунные нарушения у больных первичным гипотиреозом // Врач. дело. - 1991. - N 6. - С. 51-53.
196. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуся". - К.: Наук. думка, 1981. - 216 с.
197. Желтвай Б.В. О влиянии минеральных вод на иммунную систему организма // Санаторно-курортное лечение больных заборлеваниями органов пищеварения. - Тез. докл. Всесоюз. н.-пр. конф. - Моршин, 1986. - С. 26-28.
198. Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. - М.: Медицина, 1989. - 176 с.
199. Жила В.В., Кушнirik Ю.И. Местный фибринолиз почек. - К.: Наук. думка, 1986. - 168 с.
200. Жмуров В.А., Осолков С.А., Малишевский М.В. и др. Взаимосвязь иммунологических маркеров с метаболическими процессами при хроническом пиелонефрите // Урология. - 2000. - № 3. - С. 9-13.
201. Заболеваемость участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (по данным диспансеризации) за 1986-1990 гг.: Информ. письмо. - М.: МОНИКИ, 1991. - 16 с.
202. Зав'ялова О.Р., Попович І.Л., Сов'як О.С. Імуномодулююча дія води Нафтуся in vitro // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля. - Тез. доп. конф. (3 травня 2001 р.). - Трускавець, 2001. - С. 29-30.
203. Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Саф'яник Т.В. Стан метаболізму та вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець у урологічних хворих, учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЭС: III наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабил., курортол., фізіотер. - 2002. - № 1 (дод.). - С. 58.
204. Зав'ялова О.Р., Флюнт І.С., Яремчук Я.М. Особливості ендокринного статусу урологічних хворих та вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець: III наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабил., курортол., фізіотер. - 2002. - № 1 (дод.). - С. 59.
205. Загальні адаптаційні реакції і резистентність організму ліквідаторів аварії на ЧАЭС / Попович І.Л., Флюнт І.С., Нішета І.В. та ін. - К.: Комп'ютерпрес, 2000. - 117 с.
206. Задорожная В.И., Маричев И.Л., Бондаренко В.И. и др. Влияние на иммунитет населения малых доз ионизирующего излучения // Лік. справа. - 1996. - N 5-6. - С. 55-60.
207. Зайцев В.А., Балаклеєвська В.Г., Петренко С.В. О функциональном состоянии гипоталамо-кортикоадренальной системы адаптации детей Беларуси, живущих в условиях действия малых доз радиации после аварии на ЧАЭС // Радиобиология. - 1992. - 32, вып. 4. - С. 483-487.
208. Зак К.П., Афанасьева В.В., Комиссаренко С.В. Содержание, ультраструктура и ультрацитохимия нейтрофилов крови // Радиация и иммунитет человека / Под ред. С.В. Комиссаренко и К.П. Зака. - К.: Наук. думка, 1994. - С. 64-83.

209. Зак К.П., Михайловская Э.В., Грузов М.А. и др. Гематологический и иммунологический мониторинг ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС через 5-12 лет // Укр. мед. часопис.- 2000.- № 3 (17).- С. 26-31.
210. Застосування нового адаптогенного препарату бальзаму "Кримський" для підвищення ефективності реабілітації потерпілих від наслідків аварії на ЧАЕС: Інформ. лист № 50-96.- К.: Укрмедпатентінформ, 1996 / Панасюк Є.М., Алексєєв О.І., Саранча С.М., Барил'як Л.Г., Попович І.І.
211. Застосування природних і преформованих цілющих фізичних факторів у відновному лікуванні осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС.- Метод. рекомендації / Бабов К.Д., Литвиненко А.Г., Шмакова І.П. та ін.- Одеса, 1994.- 29 с.
212. Зверкова А.С., Комиссаренко В.Г., Дарчук Г.Ф. и др. Результаты исследования периферической крови детей Полесского р-на Киевской обл. через 4 года после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1992.- N 1.- С. 40-45.
213. Зверкова А.С., Федоровская Е.А., Назарчук Л.В. и др. Критерии формирования групп риска среди населения, подвергшегося воздействию ионизирующего излучения после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1994.- N 5-6.- С. 87-91.
214. Зв'язок між вмістом у крові метаболітів і станом фагоцитозу в урологічних хворих / Флюнт І.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М., Ніщета І.В., Білас В.Р., Луців М.Ф., Попович І.І. // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 року).- К., 1998.- С. 235-237.
215. Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Е.А. Клиническая иммунология: Рук-во для врачей.- СПб: Питер, 2001.- 576 с.
216. Зозуля І.С., Поліщук М.Є. Особливості цереброваскулярних порушень у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС // Лік. справа.- 1995.- N 3-4.- С. 26-29.
217. Золотарев И.И. Рентгенорадиологические и ультразвуковые методы исследования в нефрологии // Нефрология: Рук-во для врачей: в. 2 т. Т.1 / Под ред. И.Е. Тареевой.- М.: Медицина, 1995.- С. 195-234.
218. Золотарева Т.А., Боднарчук Г.Ф., Николаева Т.Н. Изменение фармакометаболизующей функции печени при зроническом воздействии на организм малых доз ионизирующего излучения // Лік. справа.- 1993.- N 5-6.- С. 45-47.
219. Зубарев В.Л., Кононенко В.И., Анашкина Т.Ф. и др. Об использовании мурамидозного теста в оценке ближайших результатов санаторно-курортного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом // Вестн. физиотер. и курортол.- 1995.- N 3.- С. 16-18.
220. Зубаренко А.В., Доценко С.А., Польщакова Т.В. Реабилитация детей с заболеваниями щитовидной железы, проживающих в районах, подвергшихся радионуклидному загрязнению // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- N 2.- С. 31-35.
221. Зубовский Г.А. Радионуклидная диагностика в педиатрии // Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / Под ред. Ю.Е. Вельтищева и Н.С. Кисляк.- М.: Медицина, 1979.- С. 549-567.
222. Иванчикова Н.Ф., Савченко М.В., Сорокина С.Ф., Ли Я.Б. Состояние иммунной системы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Лікар. справа.- 1996.- № 3-4.- С. 31-33.
223. Иванов А.А., Шальнова Г.А., Уланова А.М. и др. Микробиологические и иммунологические нарушения у больных острой лучевой болезнью, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР.- 1991.- № 8.- С. 20-23.
224. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Разин М.П. и др. Иммунные нарушения при врожденном гидронефрозе, осложненном обструктивным пиелонефритом // Урология.- 2001.- № 2.- С. 42-45.
225. Ильин Л.А., Балонев М.И., Булдаков Л.А. и др. Экологические особенности и медико-биологические последствия аварии на Чернобыльской АЭС // Мед. радиол., 1989.- 3, № 11.- С. 59-81.
226. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля: Пер. с нем.- М.: Медицина, 1987.- 472 с.
227. Ионизирующее излучение: источники и биологические эффекты // НКДАР. Доклад за 1982 г. Генеральной Ассамблее (с приложениями).- 1,2.- Нью-Йорк, ООН, 1982.
228. Исаева З.Г., Мусий М.Я., Батуревич Н.И., Дегтяренко Н.Я. Отдаленные наблюдения за состоянием иммунной системы у детей, находившихся в зоне аварии на ЧАЭС // Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. "Итоги оценки медицинских последствий аварии на ЧАЭС".- К., 1991.- С. 92-93.
229. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуся, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 110 с.
230. Івасівка С.В. Механізми фізіологічної дії лікувальної води Нафтуся і її окремих компонентів: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- Одеса, 1994.- 47 с.
231. Івасівка С.В., Попович І.І., Аксентійчук Б.І., Флюнт І.С. Бальнеосанація - нова сфера діяльності курорту Трускавець // Міжнародний конгрес "Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: Перспективи культурного та економічного розвитку" (Трускавець, 23-28 травня 2000 р.).- Львів: Державний НДІ інформаційної інфраструктури, 2000.- С. 15-16.
232. Івасівка С.В., Попович І.І., Ковальчук Г.Я. та ін. Взаємозв'язки між окремими проявами бальнеоактивності води "Нафтуся" у шурів // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 9-15.
233. Івасівка С.В., Попович І.І., Аксентійчук Б.І. та ін. Суть лікувально-профілактичної дії води Нафтуся // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 2.- С. 7-20.
234. Івасівка С.В., Попович І.І., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуся і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
235. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозоологическая диагностика в практике массовых обследований населения.- М.: Медицина 1980.- 207 с.
236. Каиров Г.Т., Игнатов В.В., Куценко А.Э. и др. Резервные возможности свертывающей и суммарной литической активности крови больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Урология.- 2001.- № 1.- С. 14-15.
237. Каладзе Н.Н., Богадельников И.В., Лобчик В.Н., Сакун Н.В. Гелиотерапия у детей различных групп здоровья, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения (Сообщение 2) // Вест. физиотер. и курортол.- 1995.- N 3.- С. 5-8.
238. Калинин Н.Л., Баранов А.Е. Характеристика изменений пула лимфоцитов периферической крови после тотального облучения // Радиобиология.- 1990.- 30, № 4.- С. 563.
239. Калугина Г.В., Карасева А.Е., Клушанцева М.С. и др. Кинины, катехоламины и электролитный баланс у больных хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология.- 1986.- № 3.- С. 16-19.
240. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаба Л.Ф. Хронический пиелонефрит (клинико-иммунологические аспекты).- М.: Медицина, 1993
241. Каменецька Т.І., Аксененко Л.П. Визначення молекул середньої маси (середніх молекул) // Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.- С. 87-89.
242. Каменецька Т.І., Аксененко Л.П. Методи визначення вмісту показників білкового обміну // Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарнової, З.П. Гетте.- К.: Вища школа, 1994.- С. 25-92.
243. Каплан Е.А., Цыренжапова О.Д., Шантанова Л.Н. Оптимизация адаптивных процессов организма.- М.: Наука, 1990.- 94 с.
244. Карпенко В.С., Стаховський Е.О., Вукалович П.С. та ін. Вплив довгострокової дії малих доз радіації на патогенез, клініку та лікування гідронефрозу // Урология.- 1999.- № 2.- С. 17-22.
245. Картиш А.П. Радіаційно-гігієнічні наслідки аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 11-15.
246. Киеня А.И., Рудницкая А.С., Заика Э.М., Ермолицкая Н.М. Исследование состояния и реактивности вегетативной нервной системы у детей, проживающих на территории с периодическим радиологическим контролем // Чернобыль: экология и здоровье.- Гомель, 1996.- № 1.- С. 25-29.
247. Киндзельский Л.П. Клинико-гематологические показатели у больных, пострадавших при аварии на ЧАЭС // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Респ. науч.-практ. конф.- Тез. докл.- К., 1991.- С. 97-98.
248. Киндзельский Л.П., Злочевская Л.Л., Цыганюк Т.В., Шабаева М.М. Естественная резистентность организма жителей г. Киева вследствие аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- N 4.- С. 25-28.

249. Киндзельский Л.П., Клименко В.И., Лисецкий В.Л. и др. Некоторые вопросы диагностики и лечения пострадавших во время аварии на Чернобыльской АЭС // Врачеб. дело.- № 3.- С. 3-6.
250. Киндзельский Л.П., Коваленко А.Н., Халаяк И.Г. Острая лучевая болезнь // Чернобыльская катастрофа. К.: Наук.думка, 1995.- С. 447-449.
251. Кирилов В.И. Идентификация возбудителей инфекций мочевыводящих путей у детей // Педиатрия.- 1997.- № 6.- С. 8-13.
252. Кирилов В.И. Клинико-иммунологическая эффективность Т-активина при пиелонефрите у детей // Педиатрия.- 1996.- № 2.- С. 63-65.
253. Кімакович В.Й., Чоп'як В.В., Бродик О.В. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології.- Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.- 100 с.
254. Киндзельский Л.П., Злочевська Л.Л., Циганок Т.В., Шабасова М.М. Стан природної резистентності організму хворих на злоякісні лімфоми, які зазнали дії радіації внаслідок аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1994.- 2, вип. 1.- С. 17-19.
255. Киндзельский Л.П., Злочевська Л.Л., Шевченко Ю.М., Осипенко М.І. Стан природної резистентності організму ліквідаторів через 10 років після аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 3.- С. 292-294.
256. Клапчук В.В., Хмелевская Г.А. Адаптационные реакции больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врач. дело.- 1988.- № 9.- С. 80-82.
257. Клименко В.И., Дягиль И.С., Юхимчук Л.Н. и др. Состояние кроветворной системы у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения, в динамике (1986-1993 г.г.) // Лік. справа.- 1996.- № 7-9.- С. 41-44.
258. Клименко В.И., Любарец Т.Ф. Кининовая система крови у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 5-6.- С. 42-45.
259. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А.В. Караулова.- М.: МИА, 2002.- 651 с.
260. Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм / Под ред. Ю.И. Бандажевского и В.В. Лелевича.- Гомель, 1995.- 151 с.
261. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова.- М.: Медицина, 1998.- 272 с.
262. Коваленко О.М. Гормональні та вегетативні зрушення у учасників ліквідації аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4.- С. 65-69.
263. Коваленко О.М. Стохастичні і нестохастичні ефекти іонізуючого випромінювання // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 18-36.
264. Ковальчук Г.Я., Белз В.П., Городецька І.В., Іванців Н.М. Вплив дезінфекції біоактивної води "Нафтуся" на її імунотропну дію // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 29-35.
265. Ковбаснюк М.М., Івасівка С.В., Гавдяк М.В. та ін. Вплив залізистих вод Східниці на інтенсивність виведення у щурів цезію-137 і на активність метаболічних процесів, потенційно задіяних на його виведення // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3(27).- С. 30-35.
266. Козлов А.А. К проблеме "малых доз" в радиобиологии // Радиобиология.- 1991.- 31(4).- С. 538-534.
267. Колесник М.О., Лапчинська І.І., Касир Х.І. Сучасні уявлення про уремичні токсини та уремичну інтоксикацію // Урологія.- 2000.- № 2.- С. 70-75.
268. Коломиевский М.Л. Адаптационные реакции у больных ИБС // Клин. мед.- 1982.- № 7.- С. 32-35.
269. Комиссаренко В.Г., Зверкова А.С., Федоровская Е.А., Назарчук Л.В. Состояние иммунитета у жителей г. Киева через 5 лет после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 4.- С. 23-25.
270. Комиссаренко В.Г., Зак К.П., Лебеза В.И. Характеристика обследуемой группы лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наук.думка, 1994.- С. 12-16.
271. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Мельников О.Ф. и др. Состояние системы ЕК-клеток // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наук.думка, 1994.- С. 39-63.
272. Комиссаренко С.В., Зак К.П., Хоменко Б.М. и др. Содержание, ультраструктура и функция основных популяций лимфоцитов крови человека // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наук.думка, 1994.- С. 17-38.
273. Концепція національного реєстру України осіб, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.- К.: МОЗ України, 1992.- 21 с.
274. Копейка А.А., Савицкая К.И., Пономарев В.К., Оболенский В.А. Характеристика бактериурии при некоторых урологических заболеваниях // Урология и нефрология.- 1995.- № 4.- С. 12-13.
275. Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э. Молекулярно-биологические аспекты изучения взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной системы // Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ.- Новосибирск: Наука, 1988.- С. 87-100.
276. Критерии эффективности оздоровления и санаторно-курортного лечения детей из зон с радионуклидным загрязнением: Метод. рекомендации / Дриневский Н.П., Голубова Т.Ф., Лысенко Б.И. и др. / УкрНИИ детской курортологии и физиотерапии.- К., 1993.- 25 с.
277. Кривозубов В.Б. Аутоиммунные изменения у детей, проживающих в зонах, загрязненных радионуклидами после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- № 4.- С. 32-35.
278. Круглов Б.А., Игнашин Н.С. Ультрасонография в диагностике обструктивных уропатий // Урология.- 1998.- № 4.- С. 48-51.
279. Крюков Н.Н., Дорман Е.С. Ультразвуковые критерии хронического пиелонефрита // Урология.- 2000.- № 2.- С. 15-17.
280. Крючок Т.О. Оцінка імунного статусу дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС // Імунол. і алерголог.- 2000.- № 1.- С. 36-38.
281. Кузин А.М. Природный радиоактивный фон и его значение для биосферы Земли.- М.: Наука, 1991.- 104 с.
282. Кузин А.М. Проблема малых доз и идеи гормезиса в радиобиологии // Радиобиология.- 1991.- 31, № 1.- С. 16-21.
283. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические объекты.- М.: Атомиздат, 1977.- 133 с.
284. Кузин А.М. Структурно-метаболическая теория в радиобиологии.- М.: Наука, 1986.- 285 с.
285. Кузнецов В.Ф., Давидов М.И., Обернебесова Т.П. Фагоцитарный тест в оценке антимикробной защиты при воспалительных урологических заболеваниях // Урол. и нефрол.- 1995.- № 1.- С. 16-18.
286. Кузник Б.И. Современные представления о системе гемостаза. // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1985.- С. 40-77.
287. Кузник Б.И., Васильев М.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1985.- 320 с.
288. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммунологические механизмы регуляции физиологических функций (Вместо заключения) // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- С. 294-306.
289. Кузник Б.И., Ложкина А.Н. Простагландины и лейкотриены как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- С. 158-170.
290. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Васильев Н.В. Сосудистая система как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- С. 110-125.
291. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Васильев Н.В. Тромбоциты как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- С. 78-110.
292. Кундиев Ю.И., Трахтенберг И.М. Химические факторы // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 406-408.
293. Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи / За ред. С.В. Івасівки, В.Н. Корзуна, Г.І. Стеценка.- К.: Здоров'я, 1999.- 108 с.
294. Ласиця О.І. Аномалії конституції (діатези) // Медицина дитинства.- Т. 1. / За ред. П.С. Мошича.- К.: Здоров'я.- 1994.- С. 654-668.
295. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- С. 240-249.

296. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике.- М.: Наука, 1990.- 224 с.
297. Лелевич В.В., Дорошенко Е.М. Влияние воздействия инкорпорированных радионуклидов на фонд нейромедиаторов в головном мозге крыс // Клинико-экспериментальные аспекты влияния инкорпорированных радионуклидов на организм / Под ред. Ю.И. Бандажевского, В.В. Лелевича.- Гомель, 1995.- С. 74-88.
298. Лесюк О.В., Павлова Л.П., Багдасарова І.В. та ін. Поширеність нефропатій та їх факторів ризику у дітей, мешканців екологічно-несприятливих регіонів (за матеріалами Івано-Франківської області) // Урологія.- 1999.- № 3.- С. 41-45.
299. Летифов Г.М., Хорунжий Г.В., Буловолова Р.А. К патогенезу пієлонефрита у дітей // Педіатрія.- 1997.- № 3.- С. 39-41.
300. Лехкун Г.М., Чебаненко Л.О., Флюнт І.С. Роль неспецифічного захисту організму ліквідаторів аварії на ЧАЕС у обтяженні уролітіазу пієлонефритом // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 р.).- К., 1998.- С. 128-129.
301. Лехкун Г.М., Чебаненко Л.О., Флюнт Р.М. Порівняльне дослідження імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз та калькульозний пієлонефрит // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 р.).- К., 1998.- С. 130-131.
302. Литвиненко А.Г. Патогенетические основы использования физических лечебных средств в восстановительном лечении // УРЖ.- 1996.- 4, вып. 1.- С. 21-22.
303. Литвиненко А.Г. Проблема восстановительного лечения пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС с помощью воздействия физическими факторами // Курортология и физиотерапия.- К.: Здоров'я, 1993.- 26.- С. 100-103.
304. Литвиненко А.Г., Шмакова И.П., Павлова Е.С., Шаповалов А.Л. Коррекция и восстановительное лечение иммунологических нарушений у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с цереброваскулярной патологией // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- № 2.- С. 22-27.
305. Литвинов Р.И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях // Казан.мед.журн.- 1984.- № 3.- С. 203-213.
306. Лихтарев И.А., Гулько Г.М., Кайро И.А., Соболев Б.Г. Радиационный риск и прогноз последствий // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 441-446.
307. Лихтарев И.А., Лось, И.П., Зеленский А.В. и др. Дозы облучения населения в результате аварии на ЧАЭС и их вклад в суммарное облучение всеми источниками ионизирующих излучений // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С.391-393.
308. Лісяний М.І., Курганова Л.В., Руденко В.А. та ін. Вплив малих доз радіонуклідів на деякі імунні показники у шурів // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 78-89.
309. Лісяний М.І., Любич Л.Д., Степаненко І.В. та ін. Варіанти аутоімунних реакцій до нейроспецифічних білків у хворих на пострадіаційну енцефалопатію // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозиум. Матеріали.- К., 1997.- С. 145-149.
310. Лісяний М.І., Маркова О.В., Руденко В.А. та ін. Особливості імунного стану // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 189-202.
311. Лісяний М.І., Руденко В.А., Маркова О.В. та ін. Нейроімунні процеси при вогнищевих ураженнях ЦНС // Імунол. і алерголог.- 2000.- № 1.- С. 50-55.
312. Ложкина А.Н., Кузник Б.И. Фибронектин как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- С. 170-181.
313. Ложкина А.Н., Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Система комплемента как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- С. 126-158.
314. Лось И.П., Сердюк А.М. Определение обобщенного показателя выхода биологического эксперимента по множеству использованных тестов // Врач. дело.- 1977.- № 6.- С. 113-117.
315. Лось И.П., Сердюк А.М. Темп роста функциональных изменений в организме как критерий оценки факторов среды // Врач. дело.- 1979.- № 2.- С. 87-92.
316. Лукашова О.П. Дія іонізуючої радіації (малих доз) на структурно-функціональний стан щитовидної залози. Повідомлення 1. Ультраструктура щитовидної залози кроликів після загального рентгенівського опромінювання в дозі 0,75 Гр // УРЖ.- 1997.- 5, вып. 2.- С. 156-159.
317. Лукина Е.А., Шефель Ю.В., Левина А.А. и др. Гематологическая диспансеризация участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Терапевт. архив, 1995.- 67, № 1.- С. 19-21.
318. Любарец Т.Ф. Некоторые показатели кининовой системы крови у жителей зоны усиленного радиозоологического контроля // Лік. справа.- 1993.- № 1.- С. 16-19.
319. Любарец Т.Ф. Современные представления о воздействии ионизирующего излучения на организм человека (обзор литературы) // Лік. справа.- 1995.- № 3-4.- С. 15-22.
320. Любченко П.Н., Боженко В.К., Масленникова В.Г. и др. Гематологические показатели у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС через 3 года после работы в Чернобыле // Лаб. дело.- 1991.- № 8.- С. 47-51.
321. Любченко П.Н., Юрина Т.М. Состояние иммунной системы у людей, участвовавших в ликвидации последствий на ЧАЭС // Иммунология.- 1993.- № 6.- С. 60-62.
322. Люлько А.А. Морфо-функциональное состояние мочевой и половой системы после острого и хронического воздействия ионизирующего излучения в сочетании с СВЧ-облучением: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.- К., 1992.- 43 с.
323. Люлько О.В., Бачурин Г.В., Бібік О.А. Патоморфологічні зміни нирок при гострому пієлонефриті у інтактних та опромінених тварин // Урологія.- 2000.- № 1.- С. 47-55.
324. Люлько О.В., Стусь В.П., Авраменко Л.М. та ін. Оцінка показників імунного статусу у хворих урологічного профілю м. Жовті Води // Урологія.- 2000.- № 3.- С. 45-50.
325. Люлько О.В., Стусь В.П., Дніпрова О.А. Застосування літотітичної терапії у лікуванні та метафілактиці сечокам'яної хвороби // Урологія.- 2000.- № 3.- С. 76-82.
326. Маждраков Г. Пиелонефрит // Болезни почек / Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова.- София: Мед. и физкульт., 1976.- С. 326-402.
327. Маждраков Г. Радиационные нефропатии // Болезни почек / Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова.- София: Мед. и физкульт., 1976.- С. 555-560.
328. Майданник В.Г. Анатомо-фізіологічні особливості органів і систем дитячого організму // Медицина дитинства.- Т. 1 / За ред. П.С. Мощича.- К.: Здоров'я.- 1994.- С. 187-238.
329. Маковецкая Г.А., Жесткова В.В. Патогенетическое обоснование применения иммуномодулирующих препаратов при заболевании почек у детей // Int. J. Immunorehabilit.- 1999.- № 11.- С. 139-143.
330. Малаховский Ю.Е., Савинич Е.В., Макарець Б.Г. О некоторых подходах к диагностике и терапии инфекций мочевыводящих путей у детей // Педіатрія.- 1998.- № 3.- С. 100-104.
331. Малижєв В.О., Шарафан В.А. Дозозалежні ефекти іонізуючої радіації на функціонування імунної системи у мишей // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозиум. Матеріали.- К., 1997.- С. 154-157.
332. Малижєв В.А., Клименко Т.И., Петров И.В. Особенности гермезисного эффекта малых уровней радиации на иммунную систему // Радиобиологический съезд (Киев, 20-25 сент. 1993 гю).- Пушино.- Тез.докл.- Ч. 1.- С. 638-639.
333. Мальцев В.И., Колпакова Н.Н., Колпаков М.Ю. и др. Особенности течения заболеваний органов пищеварения у больных, длительно проживающих на загрязненной радионуклидами территории // Врач. дело, 1993.- № 8.- С. 3-5.
334. Мальцев В.І. Оцінка стану здоров'я населення, особливості перебігу хвороб внутрішніх органів та вдосконалення надання медичної допомоги в зв'язку з аварією на ЧАЕС: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Харків, 1996.- 42 с.

335. Мальцев Р.Н. Количественные закономерности радиационной иммунологии.- М.: Энергоатомиздат, 1983.- 114 с.
336. Мальцева Е.С., Мальцева Л.И. Роль микоплазменной инфекции при хроническом пиелонефрите у детей // Педиатрия.- 1996.- № 4.- С. 35-37.
337. Марков В.В., Чорнобров А.Д., Рудиченко В.М. та ін. Деякі результати масового обстеження дітей Ріпкинського р-ну Чернігівської обл. на стан щитовидної залози // Лік. справа.- 1992.- N 1.- С. 38-40.
338. Марков И.И., Дуновцев В.Н. Влияние воды «Нафтуся» № 1 на экскрецию с мочой 17-КС, 17-КГС, катехоламинов и 5-ОИУК у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью // Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в санаторно-курортных условиях.- Трускавец, 1971.- С. 66-68.
339. Мартиненко С.В. Деякі механізми пригнічення ендокринної функції тимуса після опромінювання та можливості її реабілітації тативіном // УРЖ.- 1996.- 4.- С. 92-95.
340. Марусанич Б.М., Бичкова Н.Г., Морозова З.В. Клініко-імунологічна ефективність лікування хворих на виразкову хворобу на курорті "Поляна" // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці: Матер. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.- (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.)- К., 1997.- С. 118-121.
341. Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции.- Мат. науч. конф.- К.: Здоров'я, 1988.- 231 с.
342. Медицинские показания и противопоказания для направления в санатории курортных зон Украины больных, пострадавших от аварии на ЧАЭС.- Метод. рекоменд. / Бебешко В.Г., Клименко В.И., Коваленко А.Н. и др. К., 1992.- 26 с.
343. Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА из соответственных национальных программ. Научный отчет.- Женева: ВОЗ, 1995.- 560 с.
344. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Информационный бюллетень.- К.: 1991.- 340 с.
345. Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи.- Тези доп. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- 110 с.
346. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации.- М.: Дело, 1993.- 138 с.
347. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981.- 278 с.
348. Меерсон Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. - М.: Медицина, 1973.- 360 с.
349. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984.- 272 с.
350. Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И. Увеличение тонуса блуждающего нерва при адаптации к непрерывному стрессорному воздействию и ограничение сердечных аритмий // Бюл. эксп. биол.- 1990.- 109, N 5.- С. 423-425.
351. Меерсон Ф.З., Кузнецов В.И., Салтыкова В.А. Роль холинэргической регуляции и стабилизации структур миокарда в адаптационной защите сердца // Косм. биол. и авиакосм. мед.- 1991.- 25, N 2.- С. 36-43.
352. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.- М.: Медицина, 1988.- 253 с.
353. Мельман Н.Я. Методы исследования и основы семиотики заболеваний почек // Практическая нефрология / Под ред. А.П. Пелешука.- К.: Здоров'я, 1983.- С. 6-38.
354. Мельников О.Ф., Самбур М.Б. Состояние местного и системного иммунитета у лиц, проживающих в 30-километровой зоне и г. Киеве после аварии на ЧАЭС // Радиация и иммунитет человека.- К.: Наук.думка, 1994.- С. 84-91.
355. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Розенфельд Л.Г., Сидоренко Т.В. Динаміка стану імунної системи у мешканців Києва після аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1993.- 1, вип.2.- С. 81-84.
356. Мельников О.Ф., Самбур М.Б., Тимченко С.В. та ін. Порушення імунного гомеостазу у щурів різних поколінь в умовах хронічної дії малих доз іонізуючої радіації // УРЖ.- 1994.- 2.- С. 107-111.
357. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н. Белки. Ферменты // Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник.- М.: Медицина, 1987.- С. 174-214.
358. Мерзляк С.В. Вплив тіотриазоліну на імунні процеси хворих на гострий калькульозний пієлонефрит у післяопераційному періоді // Урологія.- 1999.- № 4.- С. 17-19.
359. Миргородський О.А., Охорончук Б.В., Шевчук І.П. Експериментальна модель внутрішнього опромінення // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДНХ, 1993.- С.18-22.
360. Мишук А.В., Мишук В.Г. Динамика иммунологической реактивности организма у больных с некоторыми заболеваниями органов пищеварения под влиянием минеральных вод курорта Моршин // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения.- Тез. докл. Всесоюзн. н.-пр. конф.- Моршин, 1986.- С. 33-34.
361. Місько В.Т., Місько О.В., Флюнт І.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на параметри гомеостазу урологічних хворих: III наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 1 (дод.).- С. 57.
362. Мітрянєва Н.А., Ішханова М.А., Бакай Г.С., Губський В.І. Адаптивні системи регуляції у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС (за даними 7-річного спостереження) // УРЖ.- 1995.- 3, вип. 3.- С. 213-218.
363. Мітрянєва Н.А., Ішханова М.А., Губський В.І. та ін. Використання амніоцену для підвищення адаптивних можливостей організму у осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1995.- 3, вип. 1.- С. 34-39.
364. Мішук В.Г. Вплив сульфатно-хлоридної магнієво-натрієвої мінеральної води на функцію окремих залоз внутрішньої секреції // Укр. бальнеол. журн.- 2001.- № 4.- С. 74-76.
365. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.- М.: Медицина, 1991.- 462 с.
366. Москалев Ю.И., Булдаков Л.А., Калмыкова З.И. и др. Проблемы радиобиологии америчия-241.- М.: Атомиздат, 1977.- 167 с.
367. Москалев Ю.И., Стрельцова В.Н., Степанов С.В., Жорова Е.С. Проблемы радиобиологии калифорния-252.- М.: Энергоатомиздат, 1985.- 142 с.
368. Мунгалов Н.П. Иммунологические показатели эффективности лечения хронического пиелонефрита маломинерализованной углекислой, гидрокарбонатно-магниевое-кальциевой водой на курорте Кука // Вопр. курортол.- 1999.- № 1.- С. 38-40.
369. Мысяков В.Б. Факторы, способствующие возникновению пиелонефрита у беременных // Акушерство и гинекология.- 1991.- № 12.- С. 3-6.
370. Нагорная А.М., Картыш А.П., Проклина Т.Л. и др. Динамика показателей заболеваемости по некоторым видам патологии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1993.- N 9.- С. 44-46.
371. Нальовина О.С., Остапченко Л.І., Долишняк О.І., Кучеренко М.С. Радіочутливість кровотворної та імунної системи // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 3.- С. 308-312.
372. Нейко С.М., Боцюрко В.І. Показники захворюваності у осіб з інкорпорованим радіоактивним йодом // Лік. справа.- 1995.- N 7-8.- С. 64-67.
373. Неймарк А.И., Карабасова Е.Б., Куклина Н.В. Влияние плазмафереза и лазерного воздействия на состояние микрофлоры мочи при хроническом пиелонефрите // Урология.- 1998.- № 4.- С. 21-24.
374. Неймарк А.И., Малазона З.Т., Карабасова Е.Б. Возможности местного и внутрисосудистого лазерного облучения для устранения иммунологических нарушений у больных хроническим пиелонефритом // Уролог. и нефролог.- 1995.- № 2.- С. 27-29.
375. Неймарк А.И., Малазона З.Т., Яковец Я.В. Применение лазеротерапии в коррекции нарушений системы гемостаза у больных хроническим пиелонефритом // Урология.- 1996.- № 6.- С. 12-14.
376. Неймарк А.И., Фидиркин А.В., Жуков В.Н. Влияние экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии на показатели энзимуррии у больных нефритом // Урология.- 1997.- № 4.- С. 11-13.
377. Неймарк А.И., Фидиркин А.В., Звягинцев Е.Н., Жуков В.Н. Диагностическое значение энзимуррии в оценке функции почек у больных мочекаменной болезнью // Урология.- 1997.- № 1.- С. 5-7.

378. Нефрология: Рук-во для врачей: в. 2 т. / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.: Медицина, 1995.- 496 с.
379. Никула Т.Д. Радиационные и токсические поражения почек // Практическая нефрология Под ред. А.П. Пелешука.- К.: Здоров'я, 1983.- С. 196-205.
380. Ніщета І.В. Характеристика ендокринного статусу ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Т. XIX.- Львів: Світ, 1998.- С. 65-67.
381. Ніщета І.В., Флюнт І.С., Церковнюк Р.Г. та ін. Особливості гематологічного статусу та метаболізму у хворих з різними загальними адаптаційними реакціями // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 21-29.
382. Новиков Д.К., Новикова Д.И. Клеточные методы иммунодиагностики.- Мн.-1987.- 222 с.
383. Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту.- Мат. міжнар. наук.-практ. конф. (жовтень, 1995 р.).- Трускавець, 1995.- 303 с.
384. Нові технології і системи "Джерело" забезпечення якісного природного складу мінеральних вод, їх оптимальної подачі, нагріву і дозованої видачі без руйнування цінних властивостей, обладнання автоматичних бюветів / Палієнко Г.Г., Лобода М.В., Колесник Е.О., Аксентійчук Б.І., Балановський В.П., Бовкун Б.К., Івасівка С.В., Флюнт І.С. // 33rd World Congress of the International Society of Medical Hydrology and Climatology (4-11 October 1998, Karlovy Vary).- Praha, 1998.- Р. 12-16.
385. Носов А.Т., Шамасв М.І., Рашеева І.Г. Морфологічні зміни головного мозку // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 22-46.
386. Нягу А.И. Вегетативная дистония // Чернобыльская катастрофа.- Киев: Наук.думка, 1996.- С. 477-481.
387. Объем исследований лечебные мероприятия и критерии эффективности лечения в санаторно-курортных учреждениях Украины пострадавших при аварии на ЧАЭС с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.- Метод. рекоменд. / Комаренко Д.И., Сушко В.А., Швайко Л.И.- К., 1992.- 20 с.
388. Объем исследований, лечебные мероприятия и критерии эффективности лечения в санаторно-курортных учреждениях Украины пострадавших при аварии на ЧАЭС с заболеваниями органов пищеварения.- Метод. рекоменд. / Якименко Д.М., Мороз Г.З.- К., 1992.- 16 с.
389. Овсянникова Е.К., Гавриленко Т.И., Ковальчук С.И. Особенности динамики клинико-иммунологических показателей у лиц из зоны с повышенным радиоактивным загрязнением под влиянием санаторно-курортного лечения в условиях Южного Берега Крыма // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. докл. К., 1991.- С. 200-202.
390. Особливості реабілітації потерпілих від Чернобыльської катастрофи на курорті Трускавець (інформаційно-методичний матеріал) / Стеценко Г.І., Аксентійчук Б.І., Яцюк В.М. та ін.- Трускавець, 1997.- 15 с.
391. Оставенко А.И. Карта распределения цезия-137 в почвах Украины // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наук. думка, 1995.- С. I-II.
392. Оценка радиологических последствий и защитных мер // Международный чернобыльский проект / Международный консультативный комитет МАГАТЭ: Тез. докл.- Вена, 1992.- Ч. 5.- С. 327-490.
393. Оцінка віталітету (загального рівня здоров'я): Інф.-метод.лист / І.С. Флюнт, І.Л. Попович, С.В. Івасівка та ін.- Трускавець, 2000.- 33 с.
394. Оэме П. Общественная значимость современных медицинских исследований // Патол. физиол.- 1989.- № 4.- С. 3-6.
395. Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Приходько В.А. Характеристика розповсюдженості та прогнозу раку сечового міхура в Україні // Урологія.- 1999.- № 3.- С. 7-13.
396. Панасюк Е.М., Саранча С.М., Попович І.Л., Сивошіп І.С., Денісов С.Г., Беруль А.Ф. Потенціювання амарантом багряним імунomodуючої дії лікувальних факторів курорту Трускавець у дітей, що проживають в зоні, забрудненій радіонуклідами // Експериментальна та клінічна фізіологія: Зб. наук. праць до 100-річчя каф. фізіології (Львів, 10-14 жовтня 1995 р.).- Львів, 1995.- С. 64-65.
397. Паникратов К.Д., Полозов В.В., Стрельников А.И., Сотникова Н.Ю. Состояние иммунитета при развитии ранних послеоперационных осложнений у детей с аномалиями почек и верхних мочевых путей // Урология.- 2001.- № 1.- С. 36-40.
398. Пат. № 98010113 Україна МКІ Е 03В/06 Палієнко Г.Г., Лобода М.В., Колесник Е.О., Аксентійчук Б.І., Івасівка С.В., Флюнт І.С. // Спосіб експлуатації родовищ мінеральних вод зі змінними властивостями після видобутку з надр.- 1998.- Бюл. № 6.
399. Передерий В.Г., Бычкова Н.Г., Фомина А.А. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов пищеварения у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в результате аварии на ЧАЭС // Врач.дело.- 1991.- № 10.- С. 65-68.
400. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Имунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
401. Передерий В.Г., Хмелевский Ю.В., Коноплева Н.Ф. и др. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов.- К.: Здоров'я, 1993.- 192 с.
402. Перспективи відновлювального лікування та актуальні питання санаторно-курортного оздоровлення.- Тези та доп. наук.-практ. конф. - Вінниця, 1995.- 61 с.
403. Петров Д.А., Игнашин Н.С. Ультразвуковые методы в диагностике и лечении пиелонефрита // Урология.- 1998.- № 5.- С. 48-51.
404. Петров Р.В. Иммунология.- М.: Медицина, 1983.- 368 с.
405. Петров Р.В., Орадковская И.В., Пинегин Б.В. и др. Характеристика иммунного статуса практически здоровых лиц, работавших на ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Медицинские проблемы радиационной защиты.- 1988.- С. 221-225.
406. Петров Р.В., Орадковская Н.В. Итоги трехлетнего иммунологического мониторинга за контингентом лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС.- М., 1990.- 206 с.
407. Петрова Г.В., Терещенко В.П. Динамика заболеваний щитовидной железы у жителей г. Киева и Киевской обл. после аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1996.- N 5-6.- С. 67-70.
408. Пиелонефрит / Люлько А.В., Горев Б.С., Кондрат П.С. и др.- К.: Здоров'я, 1989.- 272 с.
409. Пинелис В.Г., Раздолькина Т.И., Сергеева Т.В. и др. Агрегация тромбоцитов и уровень фибронектина в крови у детей с хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.- 1995.- № 4.- С. 17-19.
410. Питні мінеральні води і ГЕПЕС / Попович І.Л., Перченко В.П., Флюнт І.С., Тимочко О.Б., Гумег М.Д. // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 3.- С. 60-66.
411. Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- 223 с.
412. Плехова О.І., Голобородько А.В., Хижняк О.О., Череватова С.Х. Особливості гормональної регуляції статевого дозрівання хлопчиків підлітків, відселених із зон підвищеної радіації // УРЖ.- 1994.- 2.- С. 226-228.
413. Поберская В.А., Деметьева О.И., Кожелупенко Л.В., Крадинова Е.А. Влияние бальнеогрязелечения на состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей, переселенных из контролируемых регионов после Чернобыльской аварии // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1996.- N 1.- С. 28-32.
414. Поберская В.А., Крадинова Е.А. Применение локального вакуумного массажа в лечении детей с кардиальной патологией // Мед. реабил., курортол., физиотер.- 1997.- N 4.- С. 14-18.
415. Пономаренко В.М., Нагорная А.М., Щербатый А.И., Полищук В.Н. Чернобыль... Здоровье детей.- К., 1996.- 253 с.
416. Полушина Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальной язвы при действии питьевых минеральных вод: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Пятигорск, 1993.- 47 с.
417. Попович И.Л., Флюнт И.С., Стеценко Г.И. Лечебные воды типа Нафтуса как адаптогены // Функциональные резервы и адаптация.- Мат. Всесоюз. научн. конф. (Киев, 13-15 ноября 1990 г.).- К., 1990.- С. 370-372.

418. Попович І.Л. Адаптогенна амбівалентно-еквілібраторна теорія механізму лікувально-профілактичної дії біоактивної води Нафтуса // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2.- Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 69-73.
419. Попович І.Л., Алексєєв О.І., Саранча С.М. та ін. Вплив природних лікувальних засобів на пристосувально-захисні механізми опроміненого організму // Курортна реабілітація потерпілих від чорнобильської катастрофи.- К.: Здоров'я, 1999.- С. 80-95.
420. Попович І.Л., Величко Л.М., Чебаненко Л.О. Стан здоров'я дітей та підлітків, що проживають на радіаційно забруднених теренах України, і його санаторно-курортна реабілітація // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 7-23.
421. Попович І.Л., Павка Р.М., Саранча С.М., Левкут Л.Г. Вплив води "Нафтуса" на неспецифічну опірність організму у щурів // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту: Матер. міжн. наук.-практ. конф. (Трускавець, жовтень 1995р.).- Трускавець, 1995.- С. 142-145.
422. Попович І.Л., Саранча С.М., Алексєєв О.І. та ін. Вплив реабілітації на курорті Трускавець на показники гемато-імунного статусу організму, підданого дії малих доз радіації // Галицький лікар. вісник.- 1995.- 2, № 1.- С. 28-31.
423. Попович І.Л., Стеценко Г.І. Теоретичні обґрунтування можливого застосування води типу "Нафтуса" при радіаційному ураженні організму // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Матер. наук.-практ. конф. (липень 1991 р.).- Трускавець, 1992.- С. 27-28.
424. Попович І.Л., Флюнт І.С. Концепція віталітету як методологічна основа оцінки загального стану здоров'я та ефективності бальнеотерапії, бальнеореабілітації і бальнеосанації // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 1.- Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 232-233.
425. Попович І.Л., Церковник Р.Г., Флюнт І.С. Детермінація рівнем адаптації імунного статусу, сечового синдрому та функціонального стану нирок у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Укр. бальнеол. журн.- 2002.- № 4.- С. 44-47.
426. Поповська Т.М., Нікіфорова Н.А., Губський В.І. та ін. Методичні підходи до діагностики стану імунітету у осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС // УРЖ.- 1994.- № 3.- С. 158-160.
427. Пострадиационная реабилитация в условиях гор / Белошицкий П.В., Барабой В.А., Красюк А.Н. и др.- К.: Б.и., 1996.- 230 с.
428. Практическая нефрология / Под ред. А.П. Пелешука.- К.: Здоров'я, 1983.- 344 с.
429. Прийма Б.Г., Левицький А.Б., Флюнт І.С. Курортна реабілітація потерпілих від Чорнобильської катастрофи, які мають патологію сечовидільної системи // Медична реабілітація потерпілих внаслідок чорнобильської катастрофи. Тез. доп. наук.-практ. конф. Трускавець, 1996.- С. 45-46.
430. Приказ №535 "Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений".- М.: МЗО СССР, 1985.
431. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей.- Л.: Медицина, 1990.- 208 с.
432. Радиация и иммунитет человека / Под ред. С.В. Комиссаренко и К.П. Зака.-К.: Наук. думка, 1994.- 112с.
433. Радиобиологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС / Я.И. Серкиз, В.Г. Пинчук, Л.В. Пинчук и др.- К.: Наукова думка, 1992.- 172 с.
434. Радисюк М.І. Вплив курортної реабілітації на імунно-біохімічний гомеостаз у ліквідаторів наслідків чорнобильської катастрофи // Медич. реабілітація, курортнологія, фізіотерапія.- 1996.- № 4.- С. 61-62.
435. Радисюк М.І. Ефективність відновлювального лікування хронічного пієлонефриту в ліквідаторів наслідків чорнобильської катастрофи на курорті Трускавець: Автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.01.33 / Укр. НДІ медичної реабілітації та курортології.- Одеса, 1997.- 17 с.
436. Радисюк М.І., Шимонко І.Т. Нафтуса в оздоровчому комплексі потерпілих від дії радіонуклідів // Лік. справа.- 1996.- № 5-6.- С. 71-74.
437. Райнгер О.С., Аксентийчук Б.І., Мандзюк Б.Н., Алексєєв А.І. Лечение хронического пиелонефрита в условиях бальнеологического курорта под иммунологическим контролем // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах.- Тез. докл. науч.- практ. конф. (июль, 1994 г.).- Трускавець, 1994.- С. 78-79.
438. Ракша-Слюсарєва Е.А. Деякі показники системи імунітету та цитоморфологія лейкоцитів у гірників вугільних шахт Донбасу, що працюють в умовах різних радіаційних навантажень // Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації: 3-й симпозиум. Матеріали.- К., 1997.- С. 194-196.
439. Ракша-Слюсарєва О.А. Консервована мінеральна вода Збручанська Нафтуса – новий імунокректор для екокризових регіонів // Лік. справа.- 1997.- № 2.- С. 116-119.
440. Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах.- Доп. наук.-практ. конф. присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію.- Трускавець, 1996.- 96 с.
441. Рекомендации МКРЗ. Нестохастические эффекты ионизирующего излучения. Публикация 41 / Под ред. А.А. Моисеева.-М.: Энергоатомиздат, 1987.- 50 с.
442. Романенко А.Е., Пятак О.А., Коваленко А.Н. Здоровье участников ликвидации последствий аварии // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 417-421.
443. Романенко А.М., Антонович Т.М., Дейнека С.В., Непомнящий В.М. Морфологічна характеристика нефропатій учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС // Урологія.- 1999.- № 3.- С. 45-50.
444. Романенко А.М., Возіанов С.О., Сенде Б. та ін. Зміни проліферативної активності епітелію передміхурової залози хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, які проживають після аварії на ЧАЕС на забруднених радіонуклідами територіях України // Урологія.- 2000.- № 1.- С. 13-19.
445. Романенко А.М., Возіанов С.О., Сенде Б., Забарко Л.Б. Морфологічні зміни доброякісної гіперплазії передміхурової залози у хворих, які проживають на забруднених радіонуклідами територіях України // Урологія.- 1999.- № 1.- С. 44-49.
446. Романенко А.Ю. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи (підсумки 10-річної діяльності Наукового центру радіаційної медицини) // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 16-18.
447. Романенко А.Ю., Бомко О.І., Кучер О.В. та ін. Довгостроковий моніторинг стану здоров'я дітей, потерпілих внаслідок аварії на ЧАЕС (10 років після аварії) // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 24-26.
448. Ромоданов А.П. Стан головного мозку при внутрішньому опроміненні малими дозами радіонуклідів та при хронічній променевої хворобі (дискусійні питання та шляхи їх вирішення) // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 5-17.
449. Ромоданов А.П., Винницький О.Р. Ураження головного мозку при променевої хворобі легкого ступеня // Лік. справа.- 1993.- № 1.- С. 10-16.
450. Роуба Ф.С., Ковалевська В.І. Анализ заболеваемости неспецифическими воспалительными заболеваниями почек по материалам работы урологического отделения БСМП в п-ды 1981-1985 г.г. и 1986-1995 г.г. // Чернобыль: экология и здоровье.-Гомель, 1996.- № 3.- С. 29-30.
451. Руднев М.І., Варєцький В.В. Комбіноване дієвство радіації і других факторів на організм.- К.: Здоров'я, 1992.- 95 с.
452. Руднев М.І., Замост'ян М.А., Пилинська М.А. і др. Биологические эффекты у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Авария на Чернобыльской АЭС: Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информационный бюллетень.- К., 1992.- Вып. 2.- Т. 2.- С. 179-201.
453. Руднев М.І. Проблеми дії малих рівнів радіації у зв'язку з Чорнобильською катастрофою // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 77-80.
454. Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.- Львов, 1997.- 304 с.
455. Саваченко Т.П. Чернобыльская катастрофа - реабилитация пострадавших // Нові підходи до організації і проведення лікування, реабілітації та рекреації в умовах курорту. Мат. міжн. наук.-практ. конф. (жовтень).- Трускавець, 1995.- С. 32-35.

456. Савицкая К.И., Трапезникова М.Ф., Русанова Е.В. и др. Этиологические факторы пиелонефрита, протекающего на фоне нефролитиаза // Урол. и нефрол.- 1995.- № 4.- С. 4-8.
457. Савцова З.Д. Влияние на иммунную систему // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 273-276.
458. Савцова З.Д., Индык В.М., Ковбасюк С.А. Изменения в иммунном статусе линейных мышей, постоянно находящихся в условиях внешнего и внутреннего воздействия радиации низких интенсивностей // Радиобиологический съезд (Киев, 20-25 сент. 1993): Тез. докл.- Пуцшино, 1993.- Ч.3. С. 879.
459. Савцова З.Д., Ковбасюк С.А., Юдина О.Ю. Биологические эффекты у животных в связи с аварией на ЧАЭС // Радиобиология.- 1991.- 31, вып. 5.- С. 679-693.
460. Самбур М.Б., Мельников О.Ф., Индык В.М. и др. Состояние системы иммунитета у различных поколений мышей, подвергшихся хроническому действию ионизирующей радиации.- Метод. рекоменд. / Бебешко В.Г., Клименко В.И., Дягиль И.С. и др. К., 1992.- 9 с.
461. Санаторно-курортна реабілітація приїжджаючих в Трускавець з територій, що зазнали радіаційної дії: Інформаційний лист / Стародуб Г.М., Прийма Б.Г., Саранча С.М. та ін.- Трускавець, 1990.- 12 с.
462. Санаторно-курортное лечение заболеваний крови и кроветворных органов в комплексе реабилитационных мероприятий у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации.- Метод. рекоменд. / Бебешко В.Г., Клименко В.И., Дягиль И.С. и др. К., 1992.- 9 с.
463. Санаторно-курортное лечение лиц, подвергшихся радиационному воздействию при ликвидации аварии на ЧАЭС, с нервно-психическими расстройствами.- Метод. рекоменд. / Нягу А.И., Чупровская Н.Ю.- К., 1992.- 20 с.
464. Санников В.М., Мучник А.М., Копосова С.А. та ін. Розповсюдження тиреоїдної гіперплазії у дітей, які мешкають у IV зоні радіоекологічного контролю і її зв'язок із накопиченням солей важких металів у біосередовищі // УРЖ.- 1995.- 3, вип. 1.- С. 14-16.
465. Сапин М.Р., Бахмет А.А. Клеточный состав и некоторые особенности цитоархитектоники лимфоидных образований почечной лоханки и мочеточника у людей зрелого возраста // Урол. и нефрол. - 1995.- № 1.- С. 18-21.
466. Сапов И.Л., Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации человека.- Л.: Наука, 1984.- 146 с.
467. Саранча С. Саногенетичне обґрунтування застосування амаранту багрянця для підвищення ефективності реабілітації на курорті Трускавець дітей та підлітків з радіаційно забруднених територій України // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств.- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 19.
468. Саранча С.М. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець із застосуванням амаранту багрянця на захисно-приспосувальні механізми школярів, мешканців радіаційно забруднених територій // Мат. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 20-21.
469. Саранча С.М. Вплив комплексної бальнеотерапії із застосуванням амаранту багрянця на віталітет школярів - мешканців радіаційно забруднених територій // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 29-36.
470. Саранча С.М. Вплив чинників курорту Трускавець на параметри віталітету школярів, котрі перебувають з радіаційно контрольованих територій // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 23-25.
471. Саранча С.М. Оптимізація амарантом багрянцем впливу бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус дітей, котрі мешкають на радіаційно забруднених територіях: Междунар. науч.-пр. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, Украина, 29 сентября-2 октября 1999 г.) // Мед. реабил., курортол., фізіотер.-1999.- №3 (дод).- С. 216-217.
472. Саранча С.М. Особливості деяких сторін віталітету, залежні від стану вегетативного гомеостазу у школярів, котрі мешкають на забруднених радіонуклідами територіях // Укр. бальнеол. журн.-1998.-1, №1.- С. 43-45.
473. Саранча С.М., Алексеев О.І., Гребінюк О.В. та ін. Н.К. Вплив лікування на курорті Трускавець на рівень імуноглобулінів у школярів, проживаючих на території, забрудненій радіонуклідами // Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах: Тези доп. н.-пр. конф., присв. 55-річчю Трускавецького військового санаторію (Трускавець, лютий 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 6-8.
474. Саранча С.М., Алексеев О.І., Левкут Л.Г. та ін. Особливості порушень загальних адаптаційних реакцій у осіб, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, та їх корекція засобами бальнео- та фітотерапії // Лікарська справа.- 1995.- № 7-8.- С. 48-51.
475. Саранча С.М., Гребінюк О.В., Величко Л.М. та ін. Стан неспецифічного захисту та імунітету у школярів, котрі проживають на радіаційно контрольованих територіях // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 2.- С. 37-39.
476. Саранча С.М., Панасюк Є.М., Попович І.Л. та ін. Імунний статус школярів, проживаючих на радіаційно контрольованих територіях, і вплив на нього лікувальних факторів курорту Трускавець // Медична реабілітація потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи: Тези доп. н.-пр. конф., (Трускавець, 9 травня 1996 р.).- Трускавець, 1996.- С. 49-50.
477. Саранча С.Н., Вельченко В.Г., Попович І.Л., Подольць Д.Г. Влияние лечения на курорте Трускавец на вегетативный гомеостаз у детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами // Труды междунар. науч. конф. 29 сентября 1995 г.- Кишинэу, 1995.- С. 131-132.
478. Саранча С.Н., Павка Р.М., Левкут Л.Г., Попович І.Л. Вода "Нафтуса" как индуктор состояния неспецифически повышенной сопротивляемости организма // Лечение и реабилитация больных на бальнеологических курортах: Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 10-летию сан. "Молдова" (Трускавец, июль 1994 г.).- Трускавец, 1994.- С. 48-49.
479. Саранча С.Н., Попович І.Л., Беруль А.Ф. та ін. Влияние лечения на курорте Трускавец на толерантность к глюкозе и умственную работоспособность детей, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами // Труды междунар. науч. конф. 29 сентября 1995 г.- Кишинэу, 1995.- С. 132-134.
480. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая – ценное лекарственное растение (золотой корень).- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1987.- 254 с.
481. Саратиков А.С., Скаун Н.П. Желчеобразование и желчегонные средства.- Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1977.- 272 с.
482. Сафаров Р.М., Яненко Э.К., Никитинская Л.П. и др. Динамика уровня β_2 -микроглобулина, основных показателей перекисного окисления липидов, средних молекул в крови и моче у больных острым калькулезным пиелонефритом на фоне эндоваскулярной гелий-неоновой лазерной рерапии // Урология.- 1997.- № 1.- С. 11-13.
483. Сахно Т.А. Иммунный статус больных нейро-циркуляторной дистонией, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения при ликвидации аварии на ЧАЭС // Лік. справа.- 1992.- N 1.- С. 20-22.
484. Сахно Т.О., Давидова Т.І., Чумак А.А. Вплив іонізуючої радіації на імунотропні клітини // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 1.- С. 87-89.
485. Свиначенко А.В. Характер розладів функціонального стану вегетативної нервової системи у осіб чорнобильського контингенту // УРЖ.- 1997.- 5, вип. 3.- С. 301-303.
486. Свиначенко А.В., Бакай Т.С. Стан периферійного кровообігу на тлі дисбалансу симпат-адреналової системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 50-51.
487. Селье Г. Стресс без дистресса / Пер. с англ.- М.: Прогресс, 1979.- 126 с.
488. Селянина Г.А., Колесников О.Л., Долгушин И.И., Колесникова А.А. Об иммунотропном действии питьевых минеральных вод // Вопр. курортол.- 2001.- № 4.- С. 51-53.
489. Сердюк А.М. Медико-екологические последствия Чернобыльской катастрофы // Лік. справа.- 1997.- N 1.- С. 3-9.
490. Сердюк А.М., Бобильова О.О., Набока М.В. Медична політика в галузі охорони здоров'я населення після Чорнобильської катастрофи // УРЖ.- 1996.- 4, вип. 1.- С. 7-10.
491. Сердюк А.М., Звиняцковский Я.И., Бердник О.В. Факторы окружающей среды как факторы риска для здоровья населения: результаты эпидемиологических исследований, пути их расширения и углубления // Лікар. справа.- 1996.- № 1-2.- С. 3-6.
492. Сердюк Н.М. Імунореабілітація хворих на хронічні гепатити в Моршині // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 2.- С. 42-47.

493. Середюк Н.М., Нейко С.М., Глушко Л.А. Деякі аспекти застосування маломінералізованих вод в якості засобу еферентної медицини // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1995.- № 1.- С. 31-34.
494. Середюк Н.Н., Герелюк И.П., Варивода И.М., Дзвонковский Т.М. Биологическая активность ХСКМН-МВ, ее влияние на иммуноструктурный гомеостаз и гастринный механизм регуляции пищеварения // Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения.- Тез. докл. Всесоюз. н.-пр. конф.- Моршин, 1986.- С. 23-24.
495. Серкиз Я.И. Особенности биологических эффектов радиации низкой эффективности // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 259-263.
496. Серкиз Я.И., Липская А.И., Моисеенко Н.И. Особенности формирования дозовых нагрузок у животных // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 269-273.
497. Серкиз Я.И., Пинчук В.Г., Пинчук Л.Б. Радиобиологические аспекты аварии на ЧАЭС.- К.: Наук. думка, 1992.- 172 с.
498. Сидорович Н.Г., Татаурщикова Н.С. Некоторые особенности дезадаптационного синдрома, сформированного после неблагоприятного воздействия факторов радиационной катастрофы // Int. J. Immunorehabilit.- 1999.- № 11- С. 198-202.
499. Симонова Л.И., Гертман В.З., Суник С.В. и др. Состояние вазоактивных систем у больных чернобыльского контингента // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Респ. науч.-практ. конф.- К, 1991.- С. 203-205.
500. Синохин В.Н., Ковальчук Л.В., Ходырева Л.А., Чирун Н.В. Иммунологические аспекты острого пиелонефрита // Урология.- 2001.- № 1.- С. 7-11.
501. Синохин В.Н., Яненко Э.К., Сафаров Р.М. и др. Влияние эндоваскулярной гелий-неоновой лазерной терапии на иммунный статус больных острым калькулезным пиелонефритом // Урология.- 1996.- № 6.- С. 9-11.
502. Системна ензимотерапія у комплексному лікуванні хворих на хронічний пієлонефрит: Метод. рекомендації / Коваленко В.М., Швед М.І., Д'ячан Л.П., Мартинюк Л.П.- Київ -Тернопіль, 1998.- 38 с.
503. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1989. - 304 с.
504. Смирнова В.С., Ващенко В.И., Морозов В.Г. Состояние иммунной системы у людей через 2 года после воздействия факторов радиационной аварии // Иммунология.- 1990.- № 6.- С. 63-65.
505. Смоляр Н.І., Пришко З.Р. Вміст імуноглобулінів в змішаній слині дітей, які мешкають в районах з підвищеним радіаційним фоном // ПАГ.- 1994.- № 1.- С. 30-31.
506. Соловьев Г.М., Петрова И.В., Ковалев С.В. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии.- М.: Медицина, 1987.- 160 с.
507. Сорокман Т.В. Імунологічна реактивність і тиреоїдна патологія у дітей, які постійно проживають в зоні посиленого радіоекологічного контролю // Лык. справа.- 1998.- № 5.- С. 54-56.
508. Соціальні та медико-біологічні особливості життєдіяльності дітей і дорослого населення, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС / Завацький В.І., Грейда Б.П., Зимовін А.І. та ін.- Луцьк: Надстир'я, 1994.- 152 с.
509. Спіженко Ю.П. Наслідки чорнобильської катастрофи на здоров'я людини та діяльність установ охорони здоров'я // Чернобыль и здоровье людей: Науч.-практ. конф.- Киев, 20-22 апреля 1993: Тез. докл.- К., 1993.- Ч. 1.- С. 1-3.
510. Спіженко Ю.П., Розенфельд Л.Г., Мельник В.М. Попередні підсумки й перспективи наукових досліджень медичних наслідків аварії на ЧАЕС вчених МОЗ України // УРЖ.- 1993.- 1, вип. 1.- С. 8-10.
511. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Мосин, В.В. Кирковский и др. // Лаб. дело, 1991.- № 10.- С. 13-18.
512. Статистичні методи інтегральної оцінки імунного статусу / Кищенко В.М., Попович І.Л., Івасівка С.В., Флюнт І.С., Чапля М.М. // Матер. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 30-32.
513. Статистичні методи інтегральної оцінки імунного статусу: Інформ.-метод. лист / Флюнт І.С., Івасівка С.В., Чапля М.М. та ін. / Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.- Трускавець, 2002.- 19 с.
514. Стежко В.А., Онищенко Ф.О., Дмитруха Н.М. Комбинированное действие радиации и нерадиационных факторов производственной сферы на состояние иммунно-биохимического гомеостаза у механизаторов сельского хозяйства Киевской области // Итоги оценки медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Респ. науч.-практ. конф.: Тез. докл.- Киев, 1991.- С. 280.
515. Степанова Е.И., Кондрашова И.Е., Колпаков И.Е. Сердечно-сосудистая система детей // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 489-493.
516. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Ковальський С.В. та ін. Інтенсивність виведення цезію-137 у дітей в період реабілітації на бальнеологічному курорті.- Тези доп. наук.-практ. конф.- Трускавець, 1996.- С. 60-61.
517. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Сов'як С.І. та ін. Інтенсивність виведення цезію-137 у потерпілих внаслідок Чорнобильської катастрофи на бальнеологічному курорті Трускавець // Лік. справа.- 1997.- N 5.- С. 42-44.
518. Стеценко Г.І., Бейда П.А., Чернобыль, здоров'я, курорт.- Трускавець, 1995.- 69 с.
519. Стусь В.П., Ляшенко В.І., Берестенко С.В. Аналіз результатів радіоекологічного обстеження та рівня інкорпорації радіонуклідів у хворих урологічною профпатологією м. Жовті Води // Урологія.- 2000.- № 2.- С. 60-64.
520. Сутковий Д.А. Рівень активності перекисного окислення ліпідів у мозку та крові // Післярадіаційна енцефалопатія. Експериментальні дослідження та клінічні спостереження / За ред. А.П. Ромоданова.- К.: УНДІНХ, 1993.- С. 46-56.
521. Сутковий Д.А., Барабой В.А. Порівняння впливу тотального та локального (голова) опромінювання в низьких дозах на інтенсивність перекисного окислення в головному мозку та крові шурів // УРЖ.- 1995.- 3.- С. 132-135.
522. Тарасов Н.И., Волчегорский И.А., Попов А.Н. Иммунологическая оценка риска развития инфекционно-воспалительных осложнений после перкутанных операций при нефролитиазе // Урология.- 2001.- № 1.- С. 17-19.
523. Теодосиев Л. Эндокринные нефропатии // Болезни почек / Под ред. Г. Маждракова и Н. Попова.- София: Мед. и физкульт., 1976.- С. 684-692.
524. Тиктинский О.Л. Александров В.П. Мочекаменная болезнь.- СПб.: Питер, 2000.- 384 с.
525. Тиктинский О.Л. Калинина С.Н. Пиелонефриты.- СПб.: Питер, 1996.- 238 с.
526. Тимофеев-Ресовский Н.В., Иванов В.И., Корогодін В.И. Применение принципа попадания в радиобиологии.- М.: Атомиздат, 1968.- 226 с.
527. Титов Б.Н., Творогова М.Г., Картанджян И.Г. и др. Холестерин липопротеидов высокой плотности при вторичных гиперлиппротеидемиях // Лаб. дело.- 1983.- № 12.- С. 11-17.
528. Тищенко А.М. Влияние иммунокорригирующей терапии на состояние иммунитета у больных идиопатическими аутоиммунными цитопениями // Врач. дело.- 1991.- N 8.- С. 60-63.
529. Тондиль Л.Д., Васильева-Линецкая Л.Я. О воздействии физических и курортных факторов на механизмы саногенеза // Харьковский мед. журн. 1995.- № 1.- С. 19-21.
530. Торохтін О.М. Діагностика, реабілітація, ефективність.- Ужгород: Карпати, 1999.- 206 с.
531. Тронько Н.Д., Корнюшенко Н.П., Безверхая Т.П. Неопухолевые лучевые поражения щитовидной железы (обзор литературы) // Лік. справа.- 1993.- N 8.- С. 5-13.
532. Трунова О.А., Кухя В.М., Левадная О.В. Состояние показателей местного иммунитета у жителей экологически чистых и загрязненных территорий // Імунолог. і алерголог.- 2000.- № 1.- С. 90-92.
533. Трускавецькі мінеральні води і методики їх внутрішнього застосування: Метод. реком.- Трускавець, 1998.- 39 с.
534. Улащик В.С. Последствия аварии на ЧАЭС и лечебные физические факторы // Вопр. курортол.- 1992.- N 1.- С. 59-64.
535. Унифицированные иммунологические методы исследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации.- К., 1988.- 19 с.

536. Ухаль М.І., Костев Ф.І., Ухаль О.М. Роль бактеріальної транслокації кишкової мікрофлори у розвитку гострого пієлонефриту в умовах первинного кишкового дисбактеріозу // Урологія.- 2000.- № 3.- С. 19-21.
537. Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете.- М.: Медицина, 1978.- 200 с.
538. Федоров Д.В., Бувеч Е.И. Особенности поражения почек у больных гемофилией // Урология.- 1998.- № 6.- С. 9-12.
539. Физические лечебные факторы в медицинской реабилитации.- Мат. респ. межрегион. науч.-практ. конф. (Миргород, 15-16 ноября 1995 г.).- Одесса, 1995.- 215 с.
540. Флиднер Т.М. Прогнозирование выздоровления после облечения всего тела по гематологическим показателям как основа клинического ведения больного // Гематология и трансфузиология.- 1990.- № 12.- С. 27-31.
541. Флюнт И.С. Характеристики гемостаза и эритронов и их взаимосвязи с показателями иммунитета и метаболизма у ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Весті Національної Академії наук Беларусі. Серія біялогічних наук.- 2001.- № 2.- С. 115-118.
542. Флюнт И.С., Попович И.Л., Ницета И.В. Общие адаптационные реакции и резистентность организма ликвидаторов аварии на ЧАЭС // Медико-социальная экспертиза и реабилитация.- Вып. 3. Ч. 2.- Мн., 2001.- 182-187.
543. Флюнт И.С. Бальнеофітотерадіодефензіологія - новий напрямок діяльності курорту Трускавець // Матер. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 15-18.
544. Флюнт И.С. Взаємозв'язки між показниками сечового синдрому, ниркових функцій та імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Acta med. Leopold.- 2002.- 8, №3.- С. 60-66.
545. Флюнт И.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на NK- та К-ланки імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією: II Націон. Конг. Фізіотер. і курортол. "Курортні природні ресурси та фізичні чинники в медичній реабілітації" (Слов'янськ, 12-13 листопада 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- №3 (дод.).- С. 268-269.
546. Флюнт И.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на метаболізм та гемостаз в урологічних хворих // Галицьк. лікарськ. вісн. - 2000.- 7, № 3.- С. 117-119.
547. Флюнт И.С. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на природну кілерну активність та антитілозалежну клітинну цитотоксичність у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 4 (20).- С. 99-103.
548. Флюнт И.С. Імуномодуюча природа саногенезу калькульозного пієлонефриту під впливом бальнеотерапії на курорті "Трускавець" // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 2 (18).- С. 107-115.
549. Флюнт И.С. Інтегральна оцінка імуномодуючої дії бальнеотерапії на курорті "Трускавець" при різних формах урологічної патології в ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 3 (19).- С. 114-117.
550. Флюнт И.С. Метаболічні чинники імунної дисфункції у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі реабілітуються на курорті Трускавець // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2000.- № 2 (22).- С. 12-16.
551. Флюнт И.С. Особливості обміну електролітів у хворих на уrolітіаз з каменями різного складу і вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець: Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия: Междунар. науч.-практ. конф. (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999г.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (дод.).- С. 85.
552. Флюнт И.С. Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих // Імунологія та алергологія.- 2000.- № 1.- С. 92-95.
553. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Ницета И.В., Чапля М.М. Вплив на неспецифічний захист та ліпопероксидацію у хворих на калькульозний пієлонефрит засобами бальнео- та фітотерапії // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Мат. конф. -Чернівці, 1999.- С. 109-112.
554. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Попович И.Л. Бальзами "Кримський" та Бітнтера як засоби підвищення ефективності імуномодуючої дії бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2001.- № 5.- С. 94-99.
555. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Попович И.Л. Імуномодуючі ефекти фітоадаптогенів "Бальзам Кримський" та жень-шеню на фоні бальнеотерапії на курорті Трускавець // Фармац. журн.- 2002.- № 6.- С. 80-83.
556. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М. та ін. Бальнеотерапія на курорті Трускавець: вплив на імунний статус ліквідаторів Чорнобильської аварії // Проблеми патології в експерименті та клініці.- Т. XIX.- Львів: Світ, 1998.- С. 55-57.
557. Флюнт И.С., Грінченко Б.В., Чапля М.М. та ін. Зв'язок між вмістом у крові метаболітів і станом фагоцитозу в урологічних хворих // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 року). -К., 1998.- С. 235-237.
558. Флюнт И.С. Інтегральна оцінка імуномодуювальної дії мінеральної води Нафтуся як складової частини бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець // Фармац. журн.- 2003.- № 2.- С. 97-101.
559. Флюнт И.С., Гумега М.Д., Попович И.Л., Ружилю С.В. Варіанти гастро-ренальних відносин після вживання біоактивної води Нафтуся та їх механізми // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2001.- № 4 (16).- С. 72-82.
560. Флюнт И.С., Зав'ялова О.Р., Самбірська Г.І. Взаємозв'язки між загальною антипротеазною активністю крові та деякими параметрами імунітету у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // Матер. II конф. Асоціації учених м. Трускавця (18 жовтня 2002 р.).- Трускавець, 2002.- С. 38-39.
561. Флюнт И.С., Лехкун Г.М., Чапля М.М. та ін. Стан фагоцитозу у урологічних хворих - ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі лікуються на курорті Трускавець // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Матер. доп. наук.-практ. конф., присв. 30-річчю сан. "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 року).- Трускавець, 1998.- С. 41-42.
562. Флюнт И.С., Лехкун Г.М., Чапля М.М., Білас В.Р. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на стан фагоцитозу у урологічних хворих-ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Матеріали I національного конгресу фізіотерапевтів і курортологів України "Фізичні чинники в медичній реабілітації".- Хмельник, 1998.- С. 243.
563. Флюнт И.С., Лехкун Г.М., Чапля М.М., Білас В.Р. Стан фагоцитозу у урологічних хворих - ліквідаторів аварії на ЧАЕС, котрі лікуються на курорті Трускавець // VIII конгрес світової федерації українських лікарських товариств (16-20 серпня 1998 року, Ужгород, Україна).- Українські медичні вісті.- 1998.- 2, N 1-2 (59-60).- С. 266-267.
564. Флюнт И.С., Ницета И.В. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на водно-електролітний обмін у хворих на уrolітіаз// Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Мат. конф. з міжнар. участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: БДМА, 1999.- С. 64-66.
565. Флюнт И.С., Попович И.Л., Ницета И.В. Новий підхід до ранжування та квантифікації загальних адаптаційних реакцій організму // Експер. та клін. фізіол. і біохім.- 2002.- № 1(17).- С. 76-81.
566. Флюнт И.С., Попович И.Л., Церковнюк Р.Г. Взаємозв'язки між станом адаптації та окремими ланками імунної системи у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 3 (31).- С. 13-15.
567. Флюнт И.С., Церковнюк Р.Г., Чапля М.М. та ін. Особливості імунного статусу у хворих з різними загальними адаптаційними реакціями організму // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 4.- С. 15-21.
568. Флюнт И.С., Цибулько Л.М., Шип В.П. Активізація бальнеочинниками курорту Трускавець неспецифічного захисту урологічних хворих: III наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 1 (дод.).- С. 56.
569. Флюнт И.С., Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих // Імунологія та алергологія. - 2000.- № 1.- С. 92-95.
570. Флюнт И.С., Чапля М.М. Показники імунного статусу, що детермінують виникнення та перебіг хронічного пієлонефриту у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уrolітіаз // Буковин. медичн. вісник.- 2002.- 6, № 1.- С. 126-131.
571. Флюнт И.С., Чапля М.М., Закусило О.О., Гузичак М.М. Прихований дисбаланс контактних захисних систем у ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Учені Трускавця - жертвам Чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від. експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 16.

- 572.Флюнт І.С., Чапля М.М., Попович І.Л., Прийма Б.Г. Характеристика взаємозв'язків між параметрами контактних захисних систем організму у ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією, котрі перебувають на курорті Трускавець // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 2001.- № 3(15).- С. 95-101.
- 573.Флюнт І.С., Чебаненко Л.О., Саранча С.М. та ін. Стан Т-клітинної ланки імунітету у дітей, що перебувають на курорті із забруднених радіонуклідами територій // Праці VIII пленуму асоціації урологів України (Трускавець, 18-20 травня 1998 р.).- К., 1998.- С. 241-242.
- 574.Флюнт І.С., Чебаненко Л.О., Чапля М.М. та ін. Особливості стану захисних сил організму у різних категорій урологічних хворих, котрі перебувають на курорті Трускавець // Експерим. та клін. фізіол. і біохім.- 1999.- № 4.- С. 111-116.
- 575.Флюнт І.С., Шип В.П. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на імунний статус: III наук.-практ. конф. "Лікувальні грязі: екологічні аспекти, раціональна експлуатація та нові технології їх використання" (Бердянськ, 29 травня 2002 р.) // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2002.- № 1 (дод.).- С. 55.
- 576.Флюнт, І.С., Чебаненко О.І. Паратирин- і кальцитоніноподібні термінові ефекти біоактивної води Нафтуся // Укр. бальнеол. журн.- 2000.- № 2.- С. 52-56.
- 577.Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов.- М.: Медицина, 1984.- 272 с.
- 578.Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Имунол. та алергологія.- 1998.- № 1.- С. 69-81.
- 579.Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии.- К.: Здоров'я, 1987.- 160 с.
- 580.Хомазюк И.Н. Сердечно-сосудистая система // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Баряхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 465-468.
- 581.Хомазюк И.Н. Состояние здоровья лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР.- 1991.- № 11.- С. 29-31.
- 582.Хохлов С.Б. Изменение некоторых иммунологических тестов у больных хроническим калькулезным пиелонефритом в результате санаторно-курортного лечения на курорте Трускавец // Эспериментальная и клиническая бальнеология вод типа «Нафтуся».- Тез.докл. на н-практ. конф. – Трускавец, 1990.- С. 148-149.
- 583.Хохлов С.Б. Комплексное лечение больных хроническим калькулезным пиелонефритом на курорте Трускавец // Эспериментальная и клиническая бальнеология вод типа «Нафтуся».- Тез.докл. на н-практ. конф. – Трускавец, 1990.- С. 149-151.
- 584.Цветицх В.Е., Султанбаев В.Р., Бердичевский Б.А. и др. Эндососударное облучение крови гелий-неоновым лазером больных хроническим пиелонефритом // Урологія.- 1999.- № 6.- С. 13-15.
- 585.Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И., Васильев Н.В. Иммунологические механизмы регуляции системы гемостаза и неспецифической резистентности организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.-М.: Медицина, 1989.- С. 277-294.
- 586.Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И., Васильев Н.В. Лейкоциты и макрофаги как связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.-М.: Медицина, 1989. с. 77-97.
- 587.Чапля М., Флюнт І. Імунологічні аспекти бальнеотерапії на курорті Трускавець ліквідаторів аварії на ЧАЕС з урологічною патологією // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств.- (Трускавець, 16 серпня 2000 р.).- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 140-141.
- 588.Чапля М.М. Імуномодуюча дія літогенних субстанцій у хворих на сечокам'яну хворобу, котрі лікуються на курорті Трускавець // Медичинська реабілітація, курортологія і фізіотерапія: Междун. науч.-практ. конфер. (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999 г.).- Мед.реаб., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (додаток).- С.116.
- 589.Чапля М.М. Фактори метаболічної депресії фагоцитозу в урологічних хворих // Укр. бальнеол. журн.- 1998.- 1, № 1.- С. 47-49.
- 590.Чапля М.М., Флюнт І.С. Взаємозв'язки між параметрами ниркових функцій та імунітету при різних формах піелонефриту // Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці.- Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (Трускавець, Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.).- Т. 2.- Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 110-114.
- 591.Чапля М.М., Флюнт І.С., Лехкун О.Я., Славич О.М. Імунний статус ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різними формами урологічної патології // Учені трускавця - жертвам чорнобиля.- Тези доп. членів асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю чорнобильської катастрофи та 20-річчю від експериментальної бальнеології (Трускавець, 3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 17.
- 592.Чебаненко Л.О. Нейро-гормональний і метаболічний статус у різних категорій дітей та підлітків, котрі перебувають на реабілітацію на курорті Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр.бальнеол.журн.-1998.-1, № 4.- С. 55-59.
- 593.Чебаненко Л.О. Особливості імунного статусу у різних категорій дітей, котрі перебувають на курорті Трускавець з теренів, забруднених радіонуклідами // Междунар.н.-пр.конф. "Медичинська реабілітація, курортологія і фізіотерапія" (Ялта, 29 сен.-2 окт. 1999 г.).- Мед.реаб., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (додаток).- С. 217-218.
- 594.Чебаненко Л.О. Особливості метаболізму та його нейро-гормональної регуляції у різних категорій дітей та підлітків із радіаційно забруднених теренів України // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів, Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.).- Тези доп.- Львів, Трускавець.- 2000.- С.116.
- 595.Чебаненко Л.О., Бульба А.Я., Чебаненко О.І. Особливості стану фагоцитарної ланки імунітету у школярів з різною нозологічною обтяженістю, котрі перебувають на реабілітацію на курорті Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр. бальнеолог. журн. - 2001.- № 2.- С. 59-64.
- 596.Чебаненко Л.О., Лехкун Г.М., Білас В.Р. та ін. Порівняльне дослідження неспецифічного захисту і імунного статусу у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на уролітіаз і калькулезний піелонефрит // 3-й симпозиум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 269-270.
- 597.Чебаненко Л.О., Попович І.Л., Саранча С.М. та ін. Нейро-гормональний, метаболічний та імунний статус у дітей та підлітків, що перебувають на курорті Трускавець з радіаційно контрольованих територій // III симпозиум "Діагностика та профілактика негативних наслідків радіації" (Київ, 16-17 грудня 1997 р.): Матер. симпоз.- К., 1997.- С. 271-273.
- 598.Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Білас В.Р. Стан імунітету у школярів з різною активністю інкорпорованого цезію-137, котрі перебувають на курорті з теренів, забруднених радіонуклідами // Учені Трускавця – жертвам Чорнобиля.- Тези доп. членів Асоціації учених м. Трускавця на конф., присв. 15-річчю Чорнобильської катастрофи та 20-річчю від експериментальної бальнеології (3 травня 2001 р.).- Трускавець, 2001.- С. 18-20.
- 599.Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Гребінюк О.В. Стан метаболізму у різних категорій дітей та підлітків, котрі мешкають на радіаційно забруднених теренах // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Мат.конф. з міжнар.участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: БДМА, 1999.- С. 221-224.
- 600.Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Грінченко Б.В. та ін. Особливості імунного і метаболічного статусів у дітей та підлітків з різними типами вегетативної регуляції, перебуваючих на курорті з радіаційно забруднених теренів //Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Матер. доп. н.-пр. конф., присв. 30-річчю санаторію "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 р.).- Трускавець, 1998.- С. 33-34.
- 601.Чебаненко Л.О., Саранча С.М., Чебаненко О.І. Особливості імунного статусу у школярів з різною активністю інкорпорованого цезію-137, котрі перебувають на реабілітацію на курорті Трускавець з радіаційно забруднених теренів // Укр.бальнеол.журн.-2001.-№1.- С. 74-77.
- 602.Чебаненко Л.О., Флюнт І.С., Чапля М.М. Взаємозв'язки між показниками ліпопероксидації та бактерицидності крові хворих, котрі лікуються на курорті Трускавець // Мед. гідролог. та реабіліт.- 1999.- 2, № 1.- С. 46-51.
- 603.Чебаненко О.І., Попович І.Л., Бульба А.Я. та ін. Жовчогінна дія води "Нафтуся".- К.: Комп'ютерпрес, 1997.- 103 с.
- 604.Чебаненко О.І., Флюнт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуся і водно-сольовий обмін.- К.: Наук. думка, 1997.- 141 с.

- 605.Чефранова Н.И. Оптимизация санаторно-курортного лечения детей, подвергшихся острому радиационному воздействию // Вестн.физиотер. курортол.- 1995.- № 3.- С. 27-28.
- 606.Чегринцев Г.Я. Содержание йода в окружающей среде и риск развития заболеваний щитовидной железы // Врач. дело. -1992.- N 4.- С. 16-19.
- 607.Чернобыль и здоровье людей.- Тез. докл. науч.-практ. конф. (20- 22 апр. 1993 г., Киев).- Ч. I-II.- К., 1993.- 336 с.
- 608.Чернобыль и здоровье населения.- Тез. докл. науч.-практ. конф. (25-26 апр. 1994 г., Киев).- Т. I-III.- К., 1994.- 659 с.
- 609.Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- 559 с.
- 610.Черногуз Л.С., Купчинская Е.Г. Состояние некоторых показателей у больных гипертонической болезнью при воздействии ионизирующего излучения // Лік. справа.-1994.- N 5-6.- С. 97-99.
- 611.Чернобыль, імунітет, нирки / Флюнт І.С., Попович І.Л., Чебаненко Л.О., Чапля М.М., Білас В.Р.- К.: Комп'ютерпрес, 2001.- 210 с.
- 612.Чумак А.А. Имунний статус потерпілих у віддалений період після аварії на ЧАЕС // Імунологія та алергологія.- 1998.- № 1.- С. 85-90.
- 613.Чумак А.А., Базыка Д.А. Взаимодействие нервной и иммунной систем при воздействии ионизирующей радиации // Радиационный мониторинг, клинические проблемы, социально-психологические аспекты, демографическая ситуация, малые дозы ионизирующего излучения: Информ. бюлл. / УНИРММЗ и АМ Украины.- К., 1992.- 2, Вип. 2.- С. 106-112.
- 614.Чумак А.А., Базыка Д.А. Клинические аспекты чернобыльской катастрофы. Иммунная система // Чернобыльская катастрофа.- К.: Наукова думка, 1995.- С. 460-462.
- 615.Чумак А.А., Базыка Д.А., Талько В.В. и др. Иммунологические показатели у работников 30-км зоны Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР.- 1991.- № 11.- С. 46-47.
- 616.Чумак А.А., Базыка Д.А., Тольно А.А. и др. Иммунологические аспекты изучения контингентов населения, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в результате аварии на ЧАЭС// Вестн. АМН СССР.- 1991.- № 8.- С. 16-19.
- 617.Чумак А.А., Мальцев В.А. Состояние иммунной системы у детей и взрослых, подвергшихся воздействию ионизирующего облучения // Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции.- К., 1991.- С. 251-255.
- 618.Чумак В.В., Лихтарев И.А., Репин В.С. Дозы облучения участников ликвидации последствий аварии // Чернобыльская катастрофа / Под ред. В.Г. Барьяхтара.- К.: Наук. думка, 1995.- С. 393-396.
- 619.Шаблин В.Н., Юрина Т.М. Мониторинг иммунного статуса лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // I-й Съезд иммунологов России: Тез. докл.- Новосибирск, 1992.- С. 539.
- 620.Шевченко Н.Г. Методи визначення вмісту показників ліпідного обміну // Клінічна лабораторна діагностика / За ред. А.Г. Базарної, З.П. Гегте.- К.: Вища школа, 1994.- С. 146-168.
- 621.Шерстюк П.Я. Динаміка імунних показників у хворих на хронічні запальні захворювання білярної системи при лікуванні мінеральною водою Збручанського родовища // Мед. реабіліт., курортол., фізіотер.- 1997.- № 2 (10).- С. 27-30.
- 622.Шидловский П.Р. Динамика общей заболеваемости населения Беларуси до и после аварии на ЧАЭС (1985-1989 г.г.) // Врач. дело.- 1992.- N 2.- С. 20-22.
- 623.Шимонко И.Т. Санаторно-курортное лечение и реабилитация детей, подвергшихся радиационному воздействию // Вопр. курортол.- 1993.- № 2.- С. 45-46.
- 624.Шимонко И.Т. Современное состояние изученности и перспективы использования курортных факторов при оздоровлении лиц из зон повышенной радиации // Проблеми і перспективи подальшого розвитку санаторно-курортної справи. Тез. доп.- Трускавець, 1991.- С. 192-194.
- 625.Шимонко И.Т., Гребинюк О.В. Санаторно-курортная реабилитация детей, больных хроническим пиелонефритом, длительно проживающих в радиационно опасных условиях // Лікарська справа.- 1994.- № 1.- С. 48-50.
- 626.Шимонко И.Т., Гребенюк О.В., Сивохи І.С. Використання бальнеологічних факторів при реабілітації дітей, які зазнали впливу малих доз радіації // Проблеми санаторно-курортної реабілітації уражених в результаті Чорнобильської аварії на курортах Трускавець і Східниця.- Мат. наук.-пр. конф.- Трускавець, 1992.- С. 35-37.
- 627.Шишкина Н.В. Эффективность санаторно-курортного лечения больных хроническим гастродуоденитом детей, постоянно проживающих в зоне радионуклидного загрязнения, с учетом адаптационно-приспособительных механизмов организма // Мед.реаб., курортол., фізіотер.- 2001.- № 4 (28).- С. 10-13.
- 628.Шишкіна В.В., Чеботарьова Е.Д., Зам'ятін С.С., Власенко О.О. Гіпофізарно-тиреодні взаємовідношення у ліквідаторів аварії на ЧАЕС та обмеженої групи населення із забрудненого радіонуклідами р-ну Рівненської обл. // УРЖ.-1993.- 1, вип. 4.- С. 239-241.
- 629.Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.- М.: Энергоатомиздат, 1987.- 143 с.
- 630.Шубик В.М. Состояние иммунитета при радиационных воздействиях // Гигиена и санитария.- 1989.- № 1.- С. 25-28.
- 631.Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунитет и здоровье спортсменов.- М.: ФиС, 1985.- 175 с.
- 632.Шубик В.М., Левин М.Я. Иммунологическая реактивность юных спортсменов.- М.: ФиС, 1982.- 136 с.
- 633.Юхимук Л.М., Зуева Н.О., Кліменко В.І., Єфімов А.С. Стан системи гемостазу, осмотична резистентність та структура мембран еритроцитів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих і нехворих на цукровий діабет II типу // Експер.клін. фізіол.біохім.- 1999.- № 4(8).- С. 73-79.
- 634.Якименко Д.М., Мороз Г.З. Поступление и выведение из организма человека цезия-137 (обзор литературы) // Лік. справа.-1993.- N 8.- С. 16-21.
- 635.Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция.- Л.: Наука, 1990.- 238 с.
- 636.Яковлев О.О., Белікова Н.М., Бобильова О.О. та ін. Морфофункціональний стан тиреоїдної системи дітей з Чернігівської обл. після опромінення щитовидної залози внаслідок аварії на ЧАЕС // УРЖ.-1994.- 2,вип. 1.- С. 11-13.
- 637.Яковлева Є.Б., Шахман Н.В. Особливості перебігу хронічного піелонефриту у дітей // Урологія.- 2000.- № 4.- С. 74-78.
- 638.Яременко М.С., Ивасивка С.В., Попович И.Л. и др. Физиологические основы лечебного действия воды Нафтуса.- К.: Наук. думка, 1989.- 144 с.
- 639.Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Морозова З.В., Скитяк С.А. Клініко-імунологічна ефективність привізних вод типу Нафтуса в лікуванні хворих гастро-ентерологічного профілю // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 1.- К., 1997.- С. 134-138.
- 640.Яременко М.С., Бичкова Н.Г., Скитяк С.А., Ляхін П.В. Тест активного Е-розеткоутворення - ефективний спосіб оцінки біологічної активності лікувальної води Нафтуса // Нетрадиційні методи діагностики і лікування в курортній практиці.- Мат. Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (Київ, 9-11 жовтня 1997 р.).- Ч. 2.- К., 1997.- С. 154-158.
- 641.Ярилин А.А. Действие ионизирующей радиации на лимфоциты: Повреждающий и активизирующий эффекты // Иммунология.- 1988.- № 5.- С. 5-11.
- 642.Ярилин А.А. Нарушение и восстановление взаимосвязей популяций лимфоцитов после облучения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.- Л., 1981.- 48 с.
- 643.Abboud H.E. Гистамин и серотонин / Почечная эндокринология / Под ред. M.J. Dunn / Пер. с англ. М.: Медицина, 1987.- С. 559-599.
- 644.Avramenko A.I. Health conditions of children in the Kiev radion 10 years after the Chernobyl nuclear power plant accident: based on the results of health examinations made by Chernobyl Sasakawa Diagnostic Center (Kiev Regional Hospital No 2) //Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 3-10.
- 645.Baggiolini M., Devald B. The Neutrophil // Int. Archs Allergy and Appl. Immunol.- 1985.- 76, Suppl. 1.- P. 13-20.

646. Bailiff I.K. The use of luminescence techniques with ceramic materials for retrospective dosimetry // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 985-994.
647. Balonov M., Jacob P., Likhtarev I., Minenko V. Pathways, levels and trends of population exposure after the Chernobyl accident // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 235-249.
648. Bebesko V., Kovalenko A., Belyi D. Long term follow-up irradiated persons: Rehabilitation process // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 607-609.
649. Benencia F., Courreges M.C. Nitric oxide and macrophage antiviral extrinsic activity // Immunology.-1999.-98,N3.-P.363-370.
650. Berczi I. The stress concept and neuroimmunoregulation in modern biology // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 3-12.
651. Bergeyos Manual of Systemic Bacteriology.- 1986
652. Bergmann M., Gornikiewicz A., Sautner T. et al. Attenuation of catecholamine-induced immunosuppression in whole blood from patients with sepsis // Shock.- 1999.- 12, № 6.- P. 421-427.
653. Bloom S.R., Daniel P.M., Johnston D.I., Ogawa O., Pratt O.E. Release of glukagon, induced by stress // Q.J. Exp. Physiol. - 1973. - 58, N 1. - P.99-108.
654. Bogdanova T., Bragarnik M., Tronko N.D. et al. The pathology of thyroid cancer in Ukraine post Chernobyl // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 785-789.
655. Boudagov R., Oulianova L. Therapy of combined radiation injuries with hemopoietic growth factors // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 641-644.
656. Broerse J.J., Bakker B., Davelaar J. et al. Late organ damage: The effects of single dose TBI on hepatic and renal function in non-human primates and ratiens // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 611-617.
657. Brundig P., Berg W., Schneider H.-J. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. I. Der Einfluss von Stress auf lithogene Harnsubstanzen // Urol. int.- 1981.- 36, №4.- S. 199-207.
658. Brundig P., Berg W., Schneider H.-J. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. II. Der Einfluss von Stress auf litholytische Harnsubstanzen // Urol. int.- 1981.- 36, №4.- S. 265-273.
659. Bugai A., Baryakhtar V.G., Baran N. et al. ESR/tooth enamel dosimetry application to Chernobyl case: individual retrospective dosimetry of the liquidators and wild animals // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1049-1052.
660. Burger D.R., Vetto R.M. Vascular endothelium as a major participant in T-lymphocyte immunity // Cell. Immunol.- 1982.- 70.- P. 357.
661. Buzunov V., Omelyanet N., Strapko N. et al. Chernobyl NPP accident consequences cleaning up participants in Ukraine - health status epidemiologic study - mein results // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 871-878.
662. Cavallotti C., Artico M., Cavallotti D. Occurrence of adrenergic nerve fibers and of noradrenaline in thymus gland of juvenile and aged rats // Immunol. Lett.-1999.-70,N1.-P.53-62.
663. Chatterjee P.K., Hawksworth G.M., McLay J.S. Cytokine-stimulated nitric oxide production in the human renal proximal tubule and its modulation by natriuretic peptides: A novel immunomodulatory mechanism? // Exp. Nephrol.-1999.-7,N5-6.-P.438-448.
664. Chernyshova E.V., Starostin V.I. Morphological studies of peripheral blood cells // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moscow, 1996.- P. 84-86.
665. Chrousos G.P. Stressors, stress and neuroendocrine integration of the adaptive response.-The 1997 Hans Selye memorial lecture // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 311-335.
666. Chumak V.V., Sholom S.V., Likhtarev I.A. Some results of the retrospective dose reconstruction for selected groups of exposed population in Ukraine // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1059-1062.
667. Cox T. Стресс. /Пер. с англ.- М.: Медицина, 1981.- 216 с.
668. Curbakova E., Dzerve B., Eglite M. et al. Health status and follow-up of the Chernobyl nuclear power plant accident liquidators in Latvia // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 929-934.
669. Carretero O.A., Scicli A.G. Калликреин-кининовая система почек // Почечная эндокринология / Под ред. M.J. Dunn / Пер. с англ. М.: Медицина, 1987.- С. 138-160.
670. Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems // Ann. Med.-1999.-31, Suppl.2.-P.34-39.
671. Darroudi F., Natarajan A.T. Biological dosimetric studies in the Chernobyl radiation accident, on populations living in the contaminated areas (Gomel regions) and in Estonian clean-up workers, using FISH technique // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1067- 1072
672. Djen J.Y. Natural killer cells. Role in resistance to cancer and infection // J. Florida M.A.- 1991.- 78, № 11.- P. 763-765.
673. Dunn M.J. Почечные простагландины // Почечная эндокринология / Под ред. M.J. Dunn / Пер. с англ. М.: Медицина, 1987.- С. 11-110.
674. Elsbach P., Weiss G. Oxygen-dependent and oxygen-independent mechanisms of microbicidal activity of neutrophils // Immunol. Zeft.- 1985.- 11, № 3/4.- P. 159-163.
675. Eze M.O., Yuan L., Crawford R.M. et al. Effects of opsonization and gamma interferon on growth of Brucella melitensis 16M in mouse peritoneal macrophages in vitro // Infect. Immun.- 2000.- 68, № 1.- P. 257-263.
676. Farnsworth A., Wothershoon J.A., Dorsch S.E. Postirradiation recovery of lymphoid cells in the rat // Transplantation.- 1988.- 46, № 3.- P. 418-425.
677. Feinendegen L.E. Das Problem der kleinen Strahlendosen - Eine Herausforderung fur die Beurteilung von Schadensfolgen // LRS-Ber.- 1987.- № 64/- P. 10-26.
678. Fenech M., Dencham J., Francis W. et al. Micronuclii in cytokinesis-blocked lymphocytes of cancer patients following fractionated partial-body radiotherapy // Int. J. Rad. Biol.- 1990.- 57, № 2.- P. 373-383.
679. Ferone D., van Hagen P.M., Colao A. et al. Somatostatin receptors in the thymus // Ann. Med.-1999.-31, Suppl.2.-P.28-33.
680. Fleming S.D., Leenen P.J., Freed J.H., Campbell P.A. Surfactant interleukin-10 inhibits listericidal activity by primary macrophages // J. Leukoc. Biol.- 1999.- 66,N6.- P. 961-967.

681. Forslund T., Welin M.J., Laasonen L. et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in radiologists exposed to ionizing radiation // *Acta Radiat. Oncol.*-1985.- 24.- P. 415-417.
682. Greisen J., Hokland M., Grofte T. et al. Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia // *Br. J. Anaesth.*- 1999.- 83, N2.- P. 235-240.
683. Guidi L., Triccerri A., Vangeli M. et al. Neuropeptide Y plasma levels and immunological changes during academic stress // *Neuropsychobiology.*- 1999.- 40, N4.- P. 188-195.
684. Gurlo T., Kawamura K., von Grafenstein H. Role of inflammatory infiltrate in activation and effector function of cloned islet reactive nonobese diabetic CD8+ T cells: involvement of a nitric oxide-dependent pathway // *J. Immunol.*-1999.-163, N11.- P. 5770-5780.
685. Harrington E.C. (1965) – Цит. за: Гапонюк П.Я., Рубинов Б.Е., Шерковина Т.Ю., Рубинова А.А. Многокритериальный анализ и его применение для оценки эффективности акупунктурной терапии // *Вопр. курортол.*- 1985.- № 4.- С. 37-39.
686. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot projects programmes: Summary report.- Geneva: WHO, 1995.- 40 p.
687. Hofland L.J., van Hagen P.M., Lamberts S.W. Functional role of somatostatin receptors in neuroendocrine and immune cells // *Ann. Med.*-1999.- 31, Suppl.2.- P. 23-27.
688. Hofst D.F., Schnapp A.R., Eickhoff C.S., Roodman S.T. Involvement of CD4 (+) Th1 cells in systemic immunity protective against primary and secondary challenges with *Trypanosoma cruzi* // *Infect. Immun.*- 2000.- 68, № 1.- P. 197-204.
689. Hovard B.J., Hove K., Prister B. et al. Fluxes of radiocaesium to milk and appropriate countermeasures // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 349-362.
690. Isaeva E.I., Vyazov S.O. Amphibians. Immune Status. General assessment of immune status // *Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health* / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moscow, 1996.- P. 52-59.
691. Isaeva E.I., Vyazov S.O. Mammals. Immune status. General assessment of immune status // *Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health* / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moscow, 1996.- P. 80-84.
692. Ivanov V. Health status and follow up of the liquidators in Russia // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 861-870.
693. Izrael Yu. A., De Cort M., Jones A.R. et al. The Atlas of Caesium-137 contamination of Europe after the Chernobyl accident // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1-10.
694. Jacob P., Roth P., Golikov V. et al. Exposures from external radiation and from inhalation of resuspended material // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 251-260.
695. Ju G.S., Liu S.Z., Liu W.H. et al. The effect of low versus high dose radiation on the immune system // *Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996* / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 75.
696. Karevskaya I.V., Fokina M.M., Kozyreva E.A. et al. Hematological findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project // *Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996* / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 45-58.
697. Karkanitsa L.V. Radiation damage to hematopoiesis: what do we know better? // *Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation* / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 71-73.
698. Kawalski H., Palanowicz U., Jonderko G. et al. Immunological parameters and respiratory functions in patients suffering from atopic bronchial asthma after intravenous treatment with salmon calcitonin // *Immunol. Lett.*-1999.-70, N1.- P. 15-19.
699. Keiichiro I. Enhancement of immune function by exposure to low dose X-ray-Augmentation of mitogen-induced proliferative responses of mouse splenocytes // *Quart. Abstr. Centr. Res. Inst. Elec. Power. Int.*- 1990.- Vol. 51.- P. 6.
700. Kimura T., Okanoya K., Wada M. Effect of testosterone on the distribution of vasotocin immunoreactivity in the brain of the zebra finch, *Taeniopygia guttata castanotis* // *Life Sci.*-1999.-65, N16.- P. 1663-1670.
701. Kipper-Galperin M., Galilly R., Danenberg H.D., Brenner T. Dehydroepiandrosterone selectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in astrocytes // *Int. J. Dev. Neurosci.*- 1999.- 17, № 8.- P. 765-775.
702. Klimenko V., Dyagil I., Yukhimuk L. et al. The hematopoietic system of the acute radiation syndrome convalescents in post-accidental period // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 637-639.
703. Kortmann B., Fischer R., Shaverda V.F. et al. ¹³⁷Cs radiation burden on children from a highly contaminated area of Belarus // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 1041-1044.
704. Krissenko N. Overview of 1993 research activities in Belarus related to the Chernobyl accident // *Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation* / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 207-210.
705. Lazar G. Stress: from concept to modern immunology // *Stress of life: from molecules to man* / Ed. By P. Csermely.- *Annals of the NYAS.*- Vol. 851.- 1998.- P. 16-18.
706. Lichtarev I., Kovgan L., Gluvchinskiy R. et al. Assessing internal exposures and the efficacy of countermeasures from whole // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 295-308.
707. Lloyd D.C., Edwards A.A., Leonard A. et al. Chromosomal aberrations in human lymphocytes induced in vitro by very low doses of X-rays // *Int. J. Radiation. Biol.*, 1992.- 61 № 3.- P. 335-343.
708. Lloyd D.C., Edwards A.A., Sevan'kaev A.V. et al. Retrospective dosimetry by chromosomal analysis // *The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996)* / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 965-973.
709. Luckey T.D. Hormesis with ionizing radiation.- Florida, 1980.- 222 p.
710. Luxton R.W. Effect of irradiation on the kidney // *Disease of the Kidney.*- Boston, 1971.- Vol. 2.- P. 1049-1070.
711. Masyakin V.B., Cot V.A., Panasyuk G.D. et al. Relationship between thyroid abnormality and absorbed dose for children living in the Chernobyl area // *Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996* / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 67-71.
712. Matera L., Contarini M., Bellone G. et al. Up-modulation of interferon-gamma mediates the enhancement of spontaneous cytotoxicity in prolactin-activated natural killer cells // *Immunology.*-1999.-98, N3.- P. 386-392.
713. Matera L., Geuna M., Pastore C. et al. Expression of prolactin and prolactin receptors by non - Hodgkin's lymphoma cells // *Int. J. Cancer.*- 2000.- 85, № 1.- P. 124-130.

714. Meckbach R., Chumak V. Reconstruction of the external dose of evacuees from the contaminated areas based on simulation modelling // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 975-984.
715. Misra U.K., Gavdi G., Pizzo S.V. Binding of rat α_1 -inhibitor-3-methylamin to the α_2 -macroglobulin signaling receptor induces second messengers // J. Cell. Biochem.- 1996.- 61, № 1.- P. 61-71.
716. Mizruchin A., Gold I., Krasnov I. et al. Comparison of the effects of dopaminergic and serotonergic activity of the immune system // J. Neuroimmunology.-1999.-101,N2.-P.201-204.
717. Nikiforova N.V., Nedozhdny A.V., Semushina S.V. et al. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: goiter and iodine around Chernobyl // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 85-92.
718. Okeanov A.E., Cardis E., Antipova S.I. et al. Health status and follow up of the liquidators in Belarus // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 851-859.
719. Panasyuk G.D., Masyakin V.B., Bereschenko A.V., Cot V.A. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: thyroid nodules and cancer // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 59-65.
720. Prisyazhniuk A., Fedorenko Z., Okeanov A. et al. Epidemiology of cancer in population living in contaminated territories of Ukraine, Belarus, Russia after the Chernobyl accident // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 909-921.
721. Pronin A.V., Deyeva A.V., Nikolaeva T.N. et al. Assessment of functional activity of immune system // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moscow, 1996.- P. 86-95.
722. Prosser J.S., Moguet J.E., Lloyd D.S., Edwards A.A. Radiation induction of micronuclei in human lymphocytes // Mutat. Res.- 1988.- 199, № 1.- P. 37-45.
723. Pyatak O.A. The Chernobyl catastrophe and population health: the state of knowledge in 1993 // Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 125-128.
724. Remennik L.V., Starinsky V.V., Mokina V.D. et al. Malignant neoplasms on the territories of Russia damaged owing to the Chernobyl accident // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 825-828.
725. Roosaendaal R., Vellenga E., Postma D.S. et al. Nitric oxide selectively decreases interferon-gamma expression by activated human T lymphocytes via a cGMP-independent mechanism // Immunology.-1999.-98,N3.-P.393-399.
726. Rose H., Moldenchauser H., Kehrberg G. Die schädigung der lymphozyten durch ionisierende strahlen // Radiobiol. And Radiother.- 1985.- 26, № 3.- S. 289-297.
727. Saiko A.S., Goncharenko O.E., Daniliuk V.V. et al. Findings of the Chernobyl Sasakawa Health and Medical Cooperation Project: abnormal thyroid echodensity and autoimmune thyroid diseases around Chernobyl // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 73-84.
728. Santoni G., Cantalamessa F., Spreghini E. et al. Alterations of T cell distribution and functions in prenatally cypermethrin exposed rats: possible involvement of catecholamines // Toxicology.- 1999.- 138, № 3.- P. 175-187.
729. Sasagawa S., Yoshimoto Y., Toyota E. et al. Phagocytic and bactericidal activities of leucocytes in whole blood from atomic bomb survivors // Radiat. Res.- 1990.- 124, № 1.- P. 103-106.
730. Selye H. От мечты к открытию. - М.: Прогресс, 1987. - 367 с.
731. Shanks N., Moore P.M., Perks P., Lightman S.L. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal function correlated with the onset of murine SLE in MRL + / + and lpr mice // Brain Behav. Immun.- 1999.- 13, № 4.- P. 348-360.
732. Shore R.E. Human thyroid cancer induction by ionizing radiation: summary of studies based on external irradiation and radioactive iodines // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 669-675.
733. Souchkaevitch G., Lyasko L. Investigation of the impact of radiation dose on hormones biologically active metabolites and immunoglobulins in Chernobyl accident recovery workers // Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe: International Consortium for Research on the Health Effects of Radiation / Edit. by Dainiak N., Schull W.J., Karkanitsa L., Aleinikova O.A.- Miamisburg: Alpha Med Press, 1997.- P. 151-154.
734. St-Denis A., Caouras V., Gervais F., Descoteaux A. Role of protein kinase C-alpha in the control of infection by intracellular pathogens in macrophages // J. Immunol.- 1999.- 163, № 10.- P. 5505-5511
735. Stepanova E.J., Kondrashova I.E., Kolpakov I.E. et al. Results of 8-year observations for health status of children irradiated in utero // 2nd Int. Conf. Radiobiol. Consequences of Nuclear Accidents.- Abstr.p. 2.- Moskow: 1994.- 264 p.
736. Stewart C.C., Stevenson A.P., Habberst R.S. The effect of low-dose irradiation on immunostimulated and PHA-stimulated human lymphocytid subsets // Int. J. Radiat. Biol.- 1988.- 53.- P. 77-87.
737. Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- 547 p.
738. Szabo C. Regulation of the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase by glucocorticoids // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 336-341.
739. Szepesi T., Flidner T.M. Reversible und irreversible schädigung der haemopoese nach unerwarteter Ganzkoerperbestrahlung: Merkmale im periperen Blut // Wien. Klin. Wochenschr.- 1989.- 101, № 9.- 309-313.
740. The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- 1192 p.
741. Tiselius H.S. A biochemical basis for grouping of patients with urolithiasis // Europ. Urol.- 1978.- 4.- P. 241-249.
742. Tlepshovkov I.K., Zyablitsky V.M., Baluda V.P. et al. Stress as a probable reason for hemostasis disorders in the liquidators of Chernobyl accident // 2nd Int. Conf. Radiobiol. Consequences of Nuclear Accidents.- Abstr.p. 2.- Moskow: 1994.- 281 p.
743. Tolochko G.V., Ivanov E.P., Okeanov A.E. et al. Hemoblastoses of the Chernobyl accident clean-up workers and the population in Belarus // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 633-636.
744. Toussaint O., Fuchs S., Ronai Z. et al. Reciprocal relationships between the resistance to stresses and cellular aging // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 450-465.
745. Tronko N., Bogdanova T., Komissarenko I. et al. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident (1986-1995) // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 683-690.

746. Tronko N.D. Summary of the 10-years observation of thyroid disorders among Ukrainian children who were exposed to ionizing radiation after the Chernobyl disaster: tasks for the future // Chernobyl: A Decade: Proceedings the Fifth Chernobyl Sasakawa Medical Cooperation Symposium, Kiev, Ukraine, 14-15 Oktober 1996 / Edit. by Yamashita S., Shibata Y.- Amsterdam: Elsevier, 1997.- P. 11-14.
747. Tsyb A.F., Parshkov E.M., Shakhtarin V.V. et al. Thyroid cancer in children and adolescents of Bryansk and Kaluga regions // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 691-697.
748. Vizi E. Receptor-mediated local fine-tuning by noradrenergic innervation of neuroendocrine and immune systems // Stress of life: from molecules to man / Ed. By P. Csermely.- Annals of the NYAS.- Vol. 851.- 1998.- P. 388-396.
749. Weiser A., Chumak V., Bailiff I. Et al. International comparison of dose measurements using EPR spectrometry of tooth enamel // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 957-964.
750. Williams M.V. The cellular basis of renal injury by radiation // Brit. J. Cancer.- 1986.- 53, Suppl. 7.- P. 257-264.
751. Zak K.P., Gruzov M.A., Bolshova E.V. et al. Immunologic status of children with thyroid cancer leaving near Chernobyl // The radiological consequences of the Chernobyl accident: Proceedings of the first international conference (Minsk, Belarus, 18-20 March 1996) / Edr. A. Karaoglou, G. Desmet, G.N. Kelly and H.G. Mencil.- Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities, 1996.- P. 821-823.
752. Zakharov V.M., Krysanov E.Yu., Pronin A.V. Methodology of Assessing Health of the Environment // Consequences of the Chernobyl Catastrophe: Environmental Health / Edit. by Zakharov V.M., Krysanov E.Y.- Moskow, 1996.- P. 22-32.