

## А.Б. ЛЕВИЦЬКИЙ

### ПИТНІ МІНЕРАЛЬНІ ВОДИ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ ЯК НЕСПЕЦИФІЧНІ ПОДРАЗНИКИ ОРГАНІВ ГАСТРОДУОДНО-ПАНКРЕАТО-БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Дані експериментальних і клінічних досліджень холеретичної та холекінетичної дії вод типу "Нафтуса" неоднозначні, а стосовно вод дж. №1 і №2 - фрагментарні. Дослідженню впливу бальнеочинників курорту Трускавець на зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози присвячені лише лічені роботи (Байкалов Л.К. і Білецький В.І., 1967; Орлов О.Б., 1972; Вакалюк П.В. та ін., 1977), проте вони теж носять феноменологічний характер. Така ж неоднозначність ефектів констатована стосовно впливу трускавецьких питних мінеральних вод на базальну секрецію шлункового соку (Перченко В.П. та ін., 1987; Попович І.Л. та ін., 1990), знову ж без з'ясування механізмів цього впливу.

Суттєвим недоліком попередніх досліджень є їх фрагментарність: вплив мінеральних вод в конкретному дослідженні стосувався лише певного органу системи травлення, тоді як шлунок, дванадцятипала кишка, печінка і підшлункова залоза реагують на подразник, в тому числі мінеральну воду, як цілісна функціональна система.

Виходячи з викладеного, ми поставили перед собою мету - вивчити вегетативно-гормональні механізми поліваріантних функціональних реакцій на питні лікувальні мінеральні води курорту Трускавець ("Нафтуса" та джерел №1 і №2) органів гастроудодно-панкреато-біліарної системи та виявити фактори, які зумовлюють характер цих реакцій.

### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені у формі 5 серій клініко-фізіологічних спостережень.

В першій серії об'єктом спостереження були 58 хворих на хронічний гастрит із збереженою чи зниженою кислотосекреторною функцією. В якості подразників використано вживання Трускавецьких питних мінеральних вод "Нафтуса" та дж. №1 і №2, іонний склад яких, за даними Трускавецької гідрогеологічної режимно-експлуатаційної станції, наступний (в мМ/л):  $\text{Na}^+$  - 0,5; 79; 156;  $\text{Cl}^-$  - 1; 69; 142;  $\text{SO}_4^{2-}$  - 1; 8,1; 13,1;  $\text{HCO}_3^-$  - 8,2; 7,3; 7,5;  $\text{Ca}^{2+}$  - 2,9; 4,0; 5,3;  $\text{Mg}^{2+}$  - 2,3; 3,2; 4,3;  $\text{K}^+$  - 0,3; 0,1; 0,3.

Основним об'єктом дослідження була скоротлива здатність жовчевого міхура, про котру судили за зміною його розмірів (об'єму) після вживання холекінетика. Вимірювання проводили зранку, натще, без будь-якої попередньої підготовки, в положенні обстежуваного лежачи на спині (Л.Д. Линденбратен, 1980; С.И. Пиманов, 1987,1990; М.М. Богер, С.А. Мордвов, 1988; З.А. Лемешко, Ю.В. Трофименко, 1995).

Окрім термінової холецистокінетичної реакції, синхронно реєструвались сумісні бальнеореакції симпатичного і вагального тонуусу, вмісту в плазмі глюкозону, гастрину і інсуліну та кислотопродукції шлунку. Стан вегетативної регуляції оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії за Р.М. Баевским (1984), використовуючи апарат "Кардіо" (Київ). Гормони визначали в базальному періоді, а також через 15 і 45 хв після введення подразника, радіоімунним методом з використанням відповідних наборів фірм "Serono Diagnostics" (BRD); "Sorin" (France) та Інституту біоорганічної хімії АН (Беларусь). Інтрагастральний рН тіла шлунку реєстрували зондом Е.Ю. Линара, підключеним до рН-метра.

В другій серії об'єктом спостереження були 27 хворих на оксалатний уролітіаз, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії та гастритом із збереженою чи зниженою кислотосекреторною функцією. При поступленні у санаторій в базальному періоді і впродовж 1 год після вживання води "Нафтуса" (3 мл/кг) реєстрували об'єм жовчевого міхура та стан вегетативної регуляції. В процесі лікування, згідно із існуючими рекомендаціями, за 1 год до їжі хворі вживали воду "Нафтуса" в дозі 3мл/кг, поєднуючи її з вживанням в дозі 1,5 мл/кг води дж. №1 (за 30 хв до їжі) або №2 (за 15 хв до їжі), залежно від стану кислотосекреторної функції шлунку. Наприкінці 3-тижневого курсу комплексної бальнеотерапії проводили повторні дослідження.

В третій серії під спостереженням знаходилось 132 особи обох статей віком від 22 до 60 років, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в санаторіях курорту Трускавець. У більшості з них основним діагнозом був хронічний некалькульозний холецистит, котрий виставлявся на підставі даних загальноприйнятих клінічних і лабораторних досліджень і верифікувався методом ультрасонографії ехокамерою "Aloka SSD-118". Ехоознаками даної

нозологічної форми вважали зміну форми, розмірів, контурів, ехоструктури жовчeveго міхура, потовщення і ущільнення його стінки при відсутності конкрементів. Із супутніх захворювань зустрічалися: хронічні гастрити - у 16, гастродуоденіти - у 32, верифіковані методом гастродуоденофіброскопії, а також уролітіаз - у 9. Для оцінки постпрандіальної (харчової) реакції проводили 2-3 вимірювання з інтервалом 15 хв натще, потім обстежуваний випивав 2 сирих яєчних жовтки, після чого вимірювання продовжували протягом перших 10 хв через кожні 2 хв, потім - через 5 хв. Типування дискінезії здійснювали за Антоновим О.С. і Ротановим О.П. (1988). Окрім того, в базальному періоді та через 15 і 45 хв після вживання холекінетика реєстрували варіаційну кардіоінтервалограму. Проводились також рутинні лабораторні дослідження крові. Холецистоволюмограму реєстрували тричі. Вперше - при поступленні. Вдруге - наприкінці першого тижня бальнеотерапії із застосуванням питної методики, традиційної для курорту, при якій вода Нафтуса вживається за 1 год до їжі. Після поточної оцінки ефективності здійснювали корекцію бальнеотерапевтичного комплексу шляхом застосування впродовж двох тижнів інших питних методик: "вкороченої", коли інтервал між водою і їжею скорочується до 30 хв, "інвертованої", при якій "Нафтуса" вживається через 30 хв після їжі, або призначення разом з водою платифіліну (4 мг) чи пірроксану (15 мг) (Чебаненко О.І. та ін., 1997). Заключне обстеження здійснювали після завершення курсу бальнеотерапії.

В четвертій серії дослідження проведено на 42 хворих на оксалатний уролітіаз, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії та гастритом із збереженою (12 осіб) чи зниженою (30 осіб) кислотосекреторною функцією. Функціональний стан органів дуоденохолеодохо-панкреатичної зони оцінювали шляхом класичного п'ятистадійного дуоденального зондування (Комаров Ф.И. и др., 1983; Максимов В.А. и др., 1997), реєструючи напруження (швидкості) потоків дуоденального вмісту. При цьому додатково оцінювали початковий стан шлункової кислотопродукції (методом рН-метрії аспірату), а також визначали вміст в секретах бікарбонатів, активність амілази, трипсину і ліпази (Лабораторные методы исследования функционального состояния органов пищеварения, 1978; Богер М.М., 1982). В якості подразника використовували води "Нафтуса" та джерел №1 і №2, які вводили інтрадуоденально в об'ємі 100 мл, підігрівши їх до температури тіла.

В базальному періоді, а також через 40 хв після введення мінеральних вод визначали рівень в крові інсуліну, глюкагону, гастрину і вазопресину (радіоімунним методом з використанням відповідних наборів Інституту біоорганічної хімії АН, Беларусь; фірм "Serono Diagnostics", BRD; "Sorin", France; "Boehman LAG", Schweiz); рівень в плазмі (р) та сечі (u) кальцію, магнію, неорганічних фосфатів (P), хлориду, рН сечі, її титраційну кислотність (уніфікованими методами з використанням аналізатора "Pointe-180" фірми "Scientific", USA) та швидкість діурезу з розрахунком на цій основі швидкостей салурезу та ацидоурезу, а також активності кальцитоніну (AC) за запропонованою Поповичем І.Л. та ін. (2000) формулою:  $AC = (Ca_u \cdot P_u / Ca_p \cdot P_p)^{0.25}$ . Окрім того, в базальному періоді та через 20 і 40 хв після введення подразника оцінювали стан вегетативної регуляції.

В п'ятій серії досліджено вплив курсу бальнеотерапії на стан зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Об'єктом спостереження були 23 хворих на оксалатний уролітіаз, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом в фазі ремісії та гастритом із збереженою чи зниженою кислотосекреторною функцією. Функціональний стан залози оцінювали за вмістом в базальному дуоденальному секреті та дебітом (дві 10-хвилинні порції) бікарбонатів, амілази, трипсину і ліпази. Окрім того, реєстрували базальний рівень шлункової секреції та кислотопродукції (аспіраційним методом).

Перед зондуванням оцінювали стан вегетативної регуляції, визначали рівень в крові інсуліну, глюкагону, гастрину і вазопресину; в крові та сечі - кальцію, магнію, неорганічних фосфатів, хлориду; рН сечі, її титраційну кислотність та швидкість діурезу з розрахунком на цій основі швидкостей салурезу та ацидоурезу.

Згідно із існуючими рекомендаціями, за 1 год до їжі хворі вживали воду "Нафтуса" в дозі 3мл/кг, поєднуючи її з вживанням в дозі 1,5 мл/кг води дж. №1 (за 30 хв до їжі) або №2 (за 15 хв до їжі), залежно від стану кислотосекреторної функції шлунку. Наприкінці 3-тижневого курсу пиття проводили повторні дослідження.

На відміну від наших попередників, ми аналізували не лише лужність дуоденального вмісту і активність його ферментів, а й дебіт останніх і бікарбонатів. Це повніше характеризує зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози.

Цифровий матеріал оброблено на комп'ютері з використанням програм Excel і Statistica для варіаційного, кореляційно-регресивного, дисперсійного, кластерного, факторного, дискримінантного та канонікального аналізів.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**Поліваріантність термінових холецистокінетичних і кислото-секреторних реакцій на трускавецькі питні мінеральні води та їх вегетативно-гуморальний механізм.** На першому етапі інформація, що міститься у 57 зареєстрованих чи розрахованих параметрах, була піддана факторному аналізу методом головних компонент (ГК). Виділено 6 ГК, котрі пояснюють 76,8% дисперсії. При цьому перша ГК поглинає 34,2% дисперсії і тісно корелює із 21 параметром: реакцією глюкозону на 45-й хв (0,936), зміною рН на 40-й хв (0,922), глюкозонемією на 45-й хв (0,892), зміною вагального тонузу (0,873) та рН (0,859) на 20-й хв, глюкозон-гастриновим індексом на 15-й хв (0,836), зміною індексу вегетативного балансу на 40-й хв (0,835), рН на 60-й хв (0,827), реакцією гастрину на 15-й хв (0,818), рН (0,814) та вагального тонузу (0,804) на 40-й хв, зміною глюкозон-гастринового індексу на 45-хв (0,781), величиною рН на 20-й хв (0,771), глюкозон-гастринового індексу на 45-й хв (0,765), холецистокінетичною реакцією на 45-й хв (0,748) та 20-й хв (0,743), зміною симпатичного тонузу на 20-й хв (0,740) і гастринемією на 15-й хв (0,730). Ще 6 параметрів мають несуттєві факторні навантаження (0,628÷0,431). Отже, перша ГК може бути інтерпретована як **ранні реакції параметрів гормональної і вегетативної регуляції, холекінетики і кислотопродукції**. Друга ГК пояснює 14,7% дисперсії і пов'язана суттєво із 8 параметрами: індексом вегетативного балансу (0,871) і симпатичним тонузом (0,861) на 60-й хв, симпатичним (0,821) і вагальним (0,814) тонузами та індексом вегетативного балансу (0,768) на 40-й хв, базальним індексом вегетативного балансу (0,741) та вагальним тонузом на 60-й хв (0,710) і в базальному періоді (0,703). Ще 6 параметрів мають несуттєві факторні навантаження (0,631÷0,522). Отже, друга ГК інтерпретується як **актуальні параметри вегетативної регуляції на 40-й і 60-й хв реакції і в базальному періоді**. Третя ГК поглинає 9,9% дисперсії і пов'язана виключно із **актуальними об'ємами жовчового міхура** на 20-й (0,969), 45-й (0,956), 60-й (0,860) хвилинах реакції і в базальному періоді (0,899), тобто інтерпретація її очевидна. Четверта ГК пояснює 7,6% дисперсії і корелює із холецистокінетичною реакцією (0,770) та змінами вегетативного балансу (0,742), симпатичного (0,696) і вагального (0,586) тонусів на 60-й хв, що визначає її інтерпретацію як **пізні реакції параметрів холекінетики і вегетативної регуляції**. П'ята ГК поглинає 5,4% дисперсії і пов'язана із реакцією інсуліну на 15-й хв (0,825) та базальними інсулінемією (0,736) і глюкозонемією (0,654). Нарешті, шоста ГК пояснює ще 5,1% дисперсії і стосується гастринемії на 45-й хв (0,922), а також базальних гастринемії (0,907) і глюкозон-гастринового індексу (0,726).

Підсумок факторного аналізу став додатковою підставою для того, щоб на наступному етапі акцентувати увагу саме на реакціях параметрів, а не їх величинах. З метою отримання співставимих одномасштабних параметрів реакцію кожного показника виражали у вигляді логарифму ( $\lg$ ) відношення його величини в той чи інший період реєстрації до базальної. Позаяк  $\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$ , кислотосекреторну реакцію виражали у вигляді різниці реактивної і базальної величин рН. Сукупність зареєстрованих бальнеореакцій параметрів вегетативно-гуморальної регуляції, холекінетики та ацидогенезу ретроспективно методом кластерного аналізу розділена на сім однорідних варіантів-кластерів. При цьому в кожному кластері приблизно однаково часто виявляються особи, які вживали в якості подразника ту чи іншу мінеральну воду.

Перший варіант бальнеореакції зареєстровано у хворих із нормальним чи збільшеним об'ємом жовчового міхура, величиною рН тіла шлунку в межах оптимуму для пепсину, нормотонічною вегетативною реактивністю, симпатичним тонузом на рівні нижньої зони норми, а вагальним - її верхньої зони чи дещо підвищеним, в поєднанні із глюкозонемією і гастринемією на рівні середньої зони норми та схильністю до гіпоінсулінемії (остання відзначена у всіх кластерах).

Реакція характеризується незначним скороченням жовчового міхура на 20-й хв (на  $4,4 \pm 2,6\%$ ), яке досягає мінімуму ( $15,6 \pm 5,1\%$ ) на 45-й хв з наступним виходом на плато. Це супроводжується незначною початковою алкалінізацією фундальної слизової з наступною незначною ацидифікацією до нижньої межі оптимуму для пепсину. Така слабка холецистокінетична реакція, асоційована із слабковираженою двофазною кислотосекреторною реакцією, супроводжується на 20-й хв помірним симпатотонічним зсувом вегетативного балансу за рахунок посилення симпатичних і реципрокного послаблення вагальних регуляторних впливів та незначним зниженням на 15-й хв глюкозон-гастринового балансу внаслідок підвищення рівня гастринемії на 25% за відсутності суттєвих змін глюкозонемії. При цьому значно підвищується інсулінемія (останній ефект має місце в усіх кластерах, тому надалі не аналізується). В другій періоді реакції вегетативний баланс досягає

базального рівня внаслідок відновлення симпатичного і вагального тонусів. Відновлюється також базальний рівень глюкагон-гастринового індексу, але іншим шляхом - завдяки співрозмірному зниженню концентрації обидвох регуляторних гормонів.

Другий варіант бальнеореакції має місце у осіб із збільшеним чи нормальним міхурем та помірно підвищеним рН фундальної слизової, що супроводжується нормотонічною вегетативною реактивністю, пограничними рівнями симпатичного (нижнім) і вагального (верхнім) тонусів, нормальними рівнями глюкагону і гастрину. Вживання води спричиняє максимальне скорочення (на  $23\pm 3\%$ ) міхура вже на 20-й хв, яке утримується на цьому ж рівні ( $20\pm 2\%$ ) на 45-й хв, редукуючись на 60-й хв до  $9\pm 4\%$ . Пристінковий рН уже в перший період реакції знижується до середньої зони оптимуму для пепсину, а в наступні - до нижньої її межі. Це супроводжується відчутним початковим зниженням індексу вегетативного балансу за рахунок, в основному, підвищення вагального тонусу, а також глюкагон-гастринового індексу за рахунок, в основному, підвищення гастринемії. В другому періоді реакції вегетативний баланс зберігається на попередньому рівні, як і симпатичний і вагальний тонуси, натомість збереження глюкагон-гастринового балансу досягається різким падінням рівня глюкагону, яке переважає зниження рівня гастрину. В третьому періоді реакції параметри вегетативної регуляції майже досягають базальних рівнів.

Особи третьої групи з аналогічними початковими параметрами жовчового міхура і рН тіла шлунку характеризуються гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю, значно зниженим симпатичним і реципрокно підвищеним вагальним тонусами, що асоційовано із зниженою до нижньої межі зони норми глюкагонемією за цілком нормального рівня гастринемії. У відповідь на вживання води вже в перший період реєструється різке скорочення жовчового міхура (на  $44\pm 6\%$ ) в поєднанні із незначним залужненням слизової тіла шлунка, що супроводжується різким підвищенням вагального тонусу (за відсутністю змін симпатичного) і гастринемії та помірним підвищенням глюкагонемії. Проте в наступному періоді як об'єм міхура, так і рН тіла шлунка практично досягають базальних рівнів. Це супроводжується відновленням і вагального тонусу, разом з тим, гіпосимпатотонія поглиблюється, а рівень гастрину стрімко падає, що в поєднанні із лише незначним зниженням рівня глюкагону призводить до різкого підвищення глюкагон-гастринового індексу. В третьому періоді реакції спостерігається реверсія симпатичних і вагальних регуляторних впливів, асоційована із збільшенням об'єму міхура на  $17\pm 3\%$  порівняно із базальним та цілковитим гальмуванням ацидогенезу.

У осіб четвертої групи в базальному періоді виявлено погранично нормальні розміри міхура і величини рН тіла шлунку, нормо- чи асимпатикотонічну вегетативну реактивність, в середній зоні норми - симпатичний тонус і глюкагонемію, у верхній чи вище - гастринемію за широкого розкиду величин вагального тонусу. В перший період реакції об'єм міхура залишається без змін, натомість тіло шлунку залужнюється, що супроводжується значним зниженням рівня гастрину і симпатичним зсувом вегетативного балансу за рахунок, головним чином, підвищення симпатичного тонусу. В другому періоді констатовано скорочення жовчового міхура на  $15\pm 6\%$  разом із зменшенням міри алкалінізації фундальної слизової до зони гіпоацидності, що супроводжується відновленням базальних рівнів вегетативної регуляції і гастринемії. Разом з тим, рівень глюкагону суттєво зростає, так що глюкагон-гастриновий індекс залишається підвищеним. В третьому періоді міра скорочення міхура зростає до  $27\pm 4\%$  в поєднанні із тенденцією до зменшення гіпоацидності тіла шлунка. При цьому має місце різке посилення вагальних і помірне послаблення симпатичних регуляторних впливів.

П'ятий варіант бальнеореакції зареєстровано у осіб із нормальними параметрами міхура і рН та вегетативної регуляції, глюкагонемії і гастринемії. В першому періоді реакції об'єм міхура не змінюється, а рН підвищується до зони гіпоацидності. Це супроводжується незначним підвищенням глюкагон-гастринового індексу за відсутності змін вегетативної регуляції. В другому періоді міхур збільшується на  $9\pm 3\%$ , зберігається гальмування ацидогенезу, як і попередні рівні глюкагону і гастрину, натомість вегетативний баланс зміщується в бік симпатотонії внаслідок різноскерованих змін симпатичного і вагального тонусів. Надалі параметри міхура і рН залишаються без змін, а параметри вегетативної регуляції наближаються до базальних рівнів, все ж не досягаючи їх.

Базальні параметри осіб шостої групи знаходяться в середніх зонах діапазонів норми, вегетативна реактивність - в нормі чи асимпатикотонічна, разом з тим, рН тіла шлунку - нейтральний. Вживання води спричиняє різке падіння рН до середньої зони оптимуму для пепсину в поєднанні із скороченням міхура на  $24\pm 3\%$ , що асоціюється із такими ж різкими зниженнями

індексів вегетативного балансу і глюкагон-гастринового за рахунок різноскерованих зсувів їх компонент. В другому періоді холецистокінетична і кислотосекреторна реакції наростають, що супроводжується дальшим зниженням симпатичного тону і, особливо, рівня глюкагонемії, при цьому дещо зменшується вагальний тонус і суттєво зменшується рівень гастрину. В третьому періоді міра скорочення міхура і зниження індексу вегетативного балансу залишаються на попередніх рівнях, а величина рН підвищується до верхньої межі зони оптимуму для пепсину.

Особи сьомої групи, на відміну від попередніх, характеризуються зменшеними об'ємами міхура чи на рівні нижньої зони норми, в поєднанні із гіпоацидністю, гіперсимпатикотонічною вегетативною реактивністю, помірно зниженим симпатичним тонусом в поєднанні із значно підвищеним - вагальним, а також гіпогастринемією в поєднанні із нормальним рівнем глюкагонемії. У відповідь на вживання води в першому періоді розвиваються відчутні антихолецистокінетична (об'єм міхура збільшується на  $20 \pm 4\%$ ) та кислотоінгібіторна (рН фундальної слизової досягає зони інактивації протеаз) реакції. Ці реакції асоціюються із різким падінням вагального тону в поєднанні із менш вираженим підвищенням - симпатичного, а також дальшим поглибленням гіпогастринемії в поєднанні із незначним підвищенням рівня глюкагонемії. В другому періоді антихолецистокінетична і кислотоінгібіторна реакції наростають з наступною стабілізацією. В третьому періоді це супроводжується збереженням в значній мірі попереднього зсуву вегетативного балансу та в повній мірі - попереднього глюкагон-гастринового індексу, при цьому останнє досягається за рахунок підвищення рівня глюкагону понад верхню межу норми, що значно переважає одночасне підвищення рівня гастрину до нижньої межі норми.

Отже, нами вперше виділено сім варіантів-кластерів термінових холецистокінетичних і кислотосекреторних реакцій та супроводжуваних змін параметрів їх адренергічно-холінергічної і глюкагон-гастринової регуляції.

З метою виявлення класифікуючих параметрів, тобто таких, за якими кожен кластер відрізняється від іншого, вся констеляція параметрів піддана процедурі дискримінантного аналізу методом forward stepwise. Програмою відібрано лише три дискримінантні змінні: реакцію глюкагону на 45-й хв, базальний рівень рН і зсув рН на 60-й хв. Розділяюча інформація міститься у трьох **канонічних дискримінантних** функціях (радикалах), при цьому доля першого складає 67,9%, другого - 21,7%, третього - решту 10,4% дискримінантних можливостей. Коефіцієнт канонічної кореляції ( $r^*$ ) як міра ступеня залежності між кластерами і дискримінантною функцією складає для першої з них 0,989 ( $\Lambda$  Wilks'=0,0002;  $\chi^2=451$ ;  $p < 10^{-6}$ ), тобто її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на кластери - 97,8%. Друга канонічна дискримінантна функція, за означенням, забезпечує максимальне розрізнення після першої: відповідні параметри складають 0,967 ( $\Lambda$  Wilks'=0,008;  $\chi^2=251$ ;  $p < 10^{-6}$ ) і 93,5%. Третя функція має мінімальну дискримінуючу здатність, яка виражається цифрами 0,936 ( $\Lambda$  Wilks'=0,124;  $\chi^2=108$ ;  $p < 10^{-6}$ ) і 87,6%. У підсумку виявлено, що на площинах як I і II, так і I і III радикалів всі сім кластерів осіб досить чітко розмежовані між собою. Іншими словами, показано можливість проспективно ідентифікувати кожен конкретну бальнеореакцію, тобто віднести її до певного кластера-варіанта.

З метою з'ясування можливості прогнозування варіантів реакцій процедуру дискримінантного аналізу проведена з базальними параметрами. З-поміж них в якості предикторів програмою відібрано 8. Не включено в модель початковий об'єм жовчового міхура і базальну інсулінемію.

Прогностична інформація сконденсована у 6 радикалах. При цьому 98,8% прогностичних можливостей припадає на перші 3 з них, так що цілком достатньо для візуалізації цілого контингенту **осіб** скористатися площиною перших двох радикалів.

Виявлено, що особи VI і VII кластерів за сукупністю інформації, яка міститься у перших двох радикалах різко відрізняється як між собою, так і від осіб решти кластерів. Це дає можливість із 100%-ою точністю прогнозувати VI і VII варіанти реакцій, обчислюючи значення класифікуючих функцій. Точність ретроспективного прогнозу реакцій за V і IV варіантами складає по 83,3%. Це зумовлено неповним просторовим розмежуванням у 6-мірному просторі. Ще нижча точність прогнозу для II кластера - 58,3% та I - 44,4%, тому що віддаль Mahalanobis між центрами II і I кластерів - лише 1,65 ( $F=1,36$ ;  $p=0,24$ ). Для трьох осіб III кластера правильний ретроспективний прогноз реакції дано для двох.

Отже, для контингенту в цілому можливо спрогнозувати варіант термінової реакції за констеляцією 8 базальних параметрів-предикторів з точністю 75,9%. При цьому передбачуваність IV÷VII варіантів високоїмовірна (91,2%), натомість I÷III варіантів - малоїмовірна (54,2%).

Іншим підходом до прогнозування холецистокінетичних реакцій є кореляційно-регресивний аналіз. Скориставшись матрицею коефіцієнтів кореляції, отриманої у підсумку факторного аналізу,

ми відібрали базальні параметри, які найтісніше корелюють із виразністю холецистокінетичної реакції. Виявлено, що холецистокінетична реакція на 20-й хв після вживання мінеральних вод кондиціонується констеляцією шести базальних параметрів лише на 20,4%, що межує з ймовірною вірогідністю. При цьому найтісніше, але лише на межі значущості, кондиціонує холецистокінетичний ефект величина рН тіла шлунку. Натомість характер і виразність холецистокінетичної реакції на 45-й хв можуть бути передбачені з високою ймовірністю. Констеляція із 8 базальних параметрів кондиціонує холецистокінетичну реакцію на 49,6%, при цьому найбільшу роль відіграють рН тіла шлунку, вегетативна реактивність та індекс вегетативного балансу. Дещо менша (42,9%), але високоймовірна міра кондиціонування з боку базальних параметрів констатована для холецистокінетичної реакції на 60-й хв.

Отже не лише характер, але й виразність термінової холецистокінетичної бальнеореакції зумовлені не хімічним складом мінеральної води, а констеляцією базальних параметрів вегетативно-гормональної регуляції, ацидогенезу і холекінетики.

З метою з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між холецистокінетичною бальнеореакцією (змінюю об'єму жовчевого міхура відносно базального) та зміню параметрів вегетативно-гормональної регуляції застосовано метод кореляційного аналізу. Виявлено, що холецистокінетична реакція на 60-й хв корелює із зміню індексу вегетативного балансу та глюкогонемії на 40-45-й хв тісніше, ніж на 15-20-й хв: величини  $r$  складають 0,59 і 0,46 проти 0,37 і 0,32 відповідно. При цьому вклади динаміки вагального і симпатичного тонусів у зміни індексу вегетативного балансу приблизно однакові, але реципрокні як на 60-й хв (-0,53 і 0,48 відповідно), так і на 40-й хв (-0,35 і 0,32). Своєю чергою, холецистокінетична реакція на 45-й хв тісніше корелює із зміню індексу вегетативного балансу на 40-й хв, ніж на 20-й хв ( $0,84 > 0,62$ ), як і глюкогонемії на 45-й і 15-й хв ( $0,71 > 0,37$ ). Ситуація із вкладом окремих відділів вегетативної регуляції аналогічна на 40-й хв: величини  $r$  складають -0,75 і 0,70, тоді як на 20-й хв дещо переважає роль вагальних впливів ( $r = -0,60$ ) над симпатичними ( $r = 0,48$ ). Нарешті, реакція на 20-й хв прямо тісно корелює із зсувом вегетативного балансу ( $r = 0,75$ ) за рахунок в більшій мірі вагального ( $r = -0,74$ ), ніж симпатичного ( $r = 0,57$ ) тонусів в цьому ж періоді та глюкогон-гастринового індексу на 15-й хв ( $r = 0,64$ ), за рахунок інверсної динаміки гастринемії ( $r = -0,62$ ), але не глюкогонемії ( $r = 0,27$ ).

Отже, як характер, так і виразність зміни об'єму жовчевого міхура на 60-й і 40-й хв детермінуються випереджувальними односкерованими змінами симпатичного тонусу і глюкогонемії та реципрокними - вагального тонусу, а на 20-й хв замість глюкогонемії регуляторну функцію виконує інверсна динаміка гастринемії.

Аналіз канонікальної кореляції між реактивними змінами параметрів вегетативно-гормональної регуляції з одного боку, та об'єму жовчевого міхура в процесі реакції на вживання води виявив дуже тісну причинно-наслідкову залежність. Вона виражається величиною  $r^*$  між першою парою радикалів 0,910 ( $\chi^2 = 195$ ;  $\Lambda \text{ Prime} = 0,022$ ;  $p < 10^{-6}$ ).

Динаміка рН тіла шлунку теж детермінується вегетативно-гормональними регуляторними механізмами. Так, зсув рН на 20-й хв прямо корелює із зміню індексу вегетативного балансу ( $r = 0,74$ ) та глюкогон-гастринового ( $r = 0,83$ ), але не інсулінінкреторного ( $r = -0,11$ ). Динаміка рН на 40-й хв однаково тісно детермінується динамікою індексу вегетативного балансу на 20-й ( $r = 0,81$ ) і 40-й ( $r = 0,80$ ) хв та глюкогон-гастринового на 15-й хв ( $r = 0,86$ ), але не залежить від реакції інсуліну ( $r = -0,19$ ). Нарешті, пізня ацидосекреторна реакція найтісніше пов'язана із вегетативним зсувом на 60-й хв ( $r = 0,76$ ) та глюкогон-гастриновим - на 45-й хв ( $r = 0,81$ ). Коефіцієнт канонікальної кореляції складає 0,939 ( $\chi^2 = 165$ ;  $\Lambda \text{ Prime} = 0,04$ ;  $p < 10^{-6}$ ).

Отже, виявлене нами розмаїття термінових сумісних холецистокінетичних і кислотосекторних реакцій на трускавецькі питні мінеральні води Нафтуса та дж. №1 і №2 зумовлене не їх хімічним складом, а кондиціонується констеляцією базальних параметрів вегетативно-гормональної регуляції та кислотопродукції. Динаміка бальнеореакцій детермінується випереджуваними та синхронними змінами параметрів холінергічно-адренергічної і глюкогон-гастринової регуляції.

### **Типи вегетотропних холецистокінетичних реакцій на вживання біоактивної води "Нафтуса" на початку та наприкінці курсу питного лікування**

Виявлене розмаїття термінових холецистокінетичних реакцій на вживання води "Нафтуса" ретроспективно згруповано у чотири типи.

Тип А має місце у хворих із початковим об'ємом жовчевого міхура на нижній межі діапазону норми ( $13 \div 33$  мл) і характеризується поступовим збільшенням його об'єму із досягненням максимуму на 30-й хв з наступною тенденцією до зменшення, проте до кінця спостереження він

залишається суттєво більшим від базального. Бальнеотерапія спричиняє, по-перше, майже дворазове збільшення базального об'єму міхура, по-друге - суттєво редукує його антихолецистокінетичну реакцію на "Нафтусю".

Тип В спостерігається у осіб із базальним об'ємом міхура у верхній зоні діапазону норми і характеризується відсутністю його змін впродовж перших 30 хв після вживання "Нафтусі", після чого настає незначне скорочення міхура. Під впливом бальнеотерапії латентний період холецисто-кінетичної реакції вкорочується на 25 хв, проте вона залишається помірною.

У хворих, віднесених до типу С, за однакового з попереднім типом базального об'єму міхура, суттєве його скорочення реєструється уже на 10-й хв, досягаючи піку, співрозмірного з реакцією на харчовий холекінетик, на 30-й хв. Проте надалі, на відміну від постпрандіальної холецистокінетичної реакції, скорочення не тільки редукується, а й реверсується у розширення. Описана двофазна термінова реакція на "Нафтусю" наприкінці курсу бальнеотерапії значно "згладжується", наближаючись до кінцевої реакції типу В.

Нарешті, термінова холецистокінетична реакція типу D характеризується поступовим наростаючим скороченням міхура впродовж 60 хв. Бальнеотерапія вкорочує тривалість фази поглиблення реакції до 30-ї хв, після чого реєструється поступова редукція об'єму міхура, проте він залишається суттєво зменшеним до кінця спостереження.

У хворих, віднесених до типу А, виявлено в базальному періоді зниження симпатичного тонусу з реципрокним підвищенням - вагального за відсутності відхилень поза межі нормального діапазону гуморального каналу регуляції. Термінова реакція на "Нафтусю" характеризується значним посиленням адренергічних регуляторних впливів, асоційованим із ослабленням холінергічних, тоді як гуморальні впливи залишаються без змін. Бальнеотерапія зсуває регуляторні параметри до нижніх зон норми і редукує реакцію вегетативної нервової системи на "Нафтусю", особливо суттєво на 20-й хв.

У хворих типу В вегетативний гомеостаз знаходиться в середній зоні діапазону норми і реагує на вживання "Нафтусі" незначним підвищенням симпатичного і зниженням вагального тонусу на 20-й хв, ці зміни сходять нанівець на 40-й хв і реверсуються - на 60-й хв. Бальнеотерапія не змінює стану базальної регуляції, при цьому дещо посилює ранню реакцію симпатичної ланки, не впливаючи на таку парасимпатичної. Разом з тим, на 40-й хв різко підвищується вагальний тонус, а на 60-й - симпатичний, порівняно із реакціями напочатку лікування.

Початковий стан вегетативного гомеостазу хворих типу С близький до такого типу А. Проте вегетотропні реакції на "Нафтусю" носять цілком інший характер. Так, впродовж 40 хв різко підвищується вагальний тонус, сходючи нанівець під кінець реєстрації, натомість симпатичний тонус, не реагуючи впродовж перших 20 хв, на 40-й хв помірно знижується, а на 60-й хв - відчутно підвищується. Наприкінці бальнеотерапії, на тлі нормалізації вагального і симпатичного тонусу та ослаблення гуморального каналу регуляції, ваготонічна реакція виявляється посиленою і подовженою, що асоціюється з відчутним зниженням симпатичного тонусу та помірним посиленням гуморальних регуляторних впливів.

У хворих типу D із нормальним базальним функціональним станом ВНС вживання "Нафтусі" спричиняє прогресивне підвищення вагального тонусу до дуже значного рівня, яке супроводжується регресивним менш вираженим зниженням симпатичного тонусу. Бальнеотерапія, не впливаючи на ранню ваготонічну реакцію, редукує її дальший розвиток, а також зводить нанівець пізнє зниження симпатичного тонусу. Разом з тим, дещо посилюється гуморальний канал регуляції, ослаблений в базальному періоді.

З огляду на різновиражені зміни адренергічної та холінергічної ланок вегетативної регуляції адекватніше про інтегральний характер вегетотропних реакцій на "Нафтусю" можна судити за динамікою індексу вегетативного балансу.

Виявлено, що тривалий антихолецистокінетичний ефект "Нафтусі" у хворих типу А асоціюється із симпатотонічним характером реакції на неї ВНС, виразність якого в процесі бальнеотерапії редукується. Ретардована і незначна холецистокінетична реакція типу В зумовлена двофазною симпато-ваготонічною реакцією ВНС на "Нафтусю". Вкорочення латентного періоду холецистокінетичної реакції наприкінці курсу бальнеотерапії можна пов'язати із редукцією початкової симпатотонічної фази вегетотропної реакції.

Різко виражений двофазний характер кінетичної реакції на "Нафтусю" міхура (тип С) зумовлений двофазними змінами індексу вегетативного балансу, при цьому перша фаза визначається, передовсім, посиленням вагального тонусу, а друга - симпатичного. Згладження фазності холецистокінетичної реакції асоціюється із згладженням кривої динаміки індексу

вегетативного балансу.

Нарешті, прогресуюча холецистокінетична реакція детермінується відповідними змінами скерованості холінергічно-адренергічної регуляції, а вкорочення тривалості скоротливої реакції міхура під впливом бальнеотерапії супроводжується виходом на плато кривої індексу вегетативного балансу.

### **Оптимізація діагностики та ефективності бальнеотерапії на курорті Трускавець дискінезії жовчевивідних шляхів**

Дискінезія жовчевивідних шляхів більш-менш часто супроводжує не лише гепато-біліарну й гастро-ентеральну хронічну патологію, а й захворювання сечо-статевої системи, тобто профільні для бальнеотерапії на курорті Трускавець. Зазвичай розрізняють дискінезію за гіпотонічним-гіпокінетичним, гіпертонічним-гіперкінетичним та змішаним типами. Разом з тим Антонов О.С. і Ротанов О.П. (1986), застосувавши метод динамічної холецистоехотомоскопії, виділили п'ять типів дискінезії: гіперкінетичну-гіпотонічну, гіперкінетичну-гіпертонічну, гіпокінетичну, гіпертонічну-гіперкінетичну і гіпертонічну-гіпокінетичну. Проте дана класифікація не набула широкого практичного застосування, слід гадати, через свою трудомісткість - необхідність тривалої реєстрації динаміки об'єму міхура. Тому з метою спрощення методики типування дискінезії ми зробили спробу виявити характеристичні (реперні) часово-об'ємні точки постпрандіальної холецистovolюмограми. Інші завдання дослідження: виявлення вегетативного акомпанементу та предикторів типу дискінезії; оцінка ефективності бальнеотерапії дискінезії та пошук можливості її підвищення.

Нормальна постпрандіальна холецистovolюмограма характеризується початковою 8÷10-хвилинною фазою збільшення об'єму міхура на 5÷10% з наступною фазою плавного скорочення до 44÷52% базального об'єму на 45-й хв. За даними первинного обстеження, нормальний стан кінетики і тонуусу жовчевивідних шляхів констатовано лише у 10,6% осіб.

У решти обстежених діагностовано дискінезію. Найчастіше (43,9%) зустрічався гіпокінетичний-нормотонічний ( $K^T^0$ ) тип, який характеризується, на відміну від норми, відсутністю першої фази і редукцією - другої. Цей тип дискінезії має місце у хворих на хронічний холецистит в фазі ремісії без супутніх захворювань.

Другим за частістю (19,7%) виявився гіпертонічний-гіпокінетичний ( $T^+K$ ) тип, за якого після прийому холекінетика міхур поступово розширюється, досягаючи на 20-й хв 110÷120% початкового об'єму, після чого скорочується до базального на 30÷35-й хв і до 74÷86% - на 45-й хв. У таких хворих діагностовано хронічний холецистит в поєднанні із гастродуоденітом в фазі неповної ремісії.

Гіперкінетична-гіпертонічна ( $K^+T^+$ ) дискінезія мала місце у 12,1% обстежених з діагнозами хронічний холецистит і гастрит в фазі ремісії. Для неї характерна крута фаза скорочення впродовж перших 15÷20 хв, яка надалі переходить у фазу плато на рівні 46÷63% базального об'єму.

Ще у 9,1% випадків діагностована гіперкінетична-гіпотонічна ( $K^+T^-$ ) дискінезія, яка відрізняється від попередньої більшою крутизоною фази скорочення і нижчим рівнем фази плато. У хворих мав місце хронічний холецистит в фазі неповної ремісії.

Нарешті, гіпертонічна-гіперкінетична ( $T^+K^+$ ) дискінезія виявлена лише у 4,5% хворих з хронічним холециститом і гастродуоденітом в фазі загострення. При цьому впродовж 15 хв об'єм міхура практично не змінюється, а потім скорочується з супернормальною швидкістю, так що досягає на 45-й хв 39÷53% базального об'єму.

Застосувавши процедуру дискримінантного аналізу (метод forward stepwise), ми виявили, що з-поміж 10 зареєстрованих часово-об'ємних точок постпрандіальної холецистovolюмограми реперними, тобто характерними для певного типу дискінезії чи норми, можуть вважатися лише 6.

При цьому найсуттєвішою (судячи за критерієм  $\Lambda$  Wilks') для типування дискінезії є 15-та хв після вживання холекінетика, далі, в порядку зниження розділяючої значущості, йдуть 25-та, 5-та, 2-га, 40-ва, 35-та хвилини постпрандіальної реакції жовчевивідних шляхів.

Інформація, що міститься у відібраних шести часово-об'ємних параметрах холецистovolюмограми, сконденсована у п'яти радикалах, при цьому на перший радикал припадає 94,5% дискримінантних можливостей і він пояснює 99,99% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks' $<10^{-6}$ ;  $\chi^2=228$ ;  $p<10^{-6}$ ), на другий - ще 5,0% і 99,7% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks' $<10^{-3}$ ;  $\chi^2=130$ ;  $p<10^{-6}$ ), тоді як на решту три радикали - лише 0,5%.

Обчислення величин класифікуючих функцій шляхом сумування констант і добутоків їх коефіцієнтів на об'єми міхура у відзначені моменти постпрандіальної реакції дозволяє із 100%-ною



надійністю відносити холецистоловограму до того типу, для котрого отримано максимальне значення функції.

Кожен тип дискінезії, а також нормальна холецистоловограма супроводжується відповідними змінами індексу напруження Басвського як інтегрального параметра вегетативної регуляції. Зокрема, в нормі на 15-й хв постпрандіальної реакції суттєвих змін вегетативного балансу не зареєстровано, а 45-й хв - констатовано незначний зсув в бік ваготонії. Гіпертонічна-гіперкінетична дискінезія супроводжується суттєвою наростаючою ваготонічною реакцією, яка ще в більшій мірі виражена при гіперкінетичній-гіпотонічній дискінезії.

Початкова ваготонічна реакція супроводжує також гіперкінетичну-гіпертонічну та гіпокінетичну-нормотонічну дискінезії, проте надалі вона трансформується у симпатотонічну, не досягаючи базального рівня індексу напруження в першому випадку і перевищуючи його - у другому. Натомість гіпертонічна-гіпокінетична дискінезія супроводжується симпатотонічною вегетативною реакцією.

Як свідчать результати дискримінантного аналізу, той чи інший тип дискінезії зумовлений констеляцією 12 початкових параметрів-предикторів, відібраних із 41 визначуваного. Розділяюча інформація сконденсована у п'яти радикалах, при цьому на перший радикал припадає 62,0% дискримінантних можливостей і він поглинає 85,1% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks'=0,016;  $\chi^2=98,7$ ;  $p=0,001$ ), на другий - 23,5% і 68,5% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks'=0,110;  $\chi^2=53,0$ ;  $p=0,16$ ), на третій - відповідно 7,7% і 41,6% ( $\Lambda$  Wilks'=0,35;  $\chi^2=25,3$ ;  $p=0,71$ ), рештою можна знехтувати з огляду на їх незначущість. Перший радикал слабо пов'язаний із вегетативним показником ритму ( $r=0,26$ ) та вагальним тонусом ( $r=-0,23$ ); другий - із актуальним діастолічним тиском ( $r=0,47$ ), гендерним індексом ( $r=-0,39$ ) і систолічним тиском, нормованим за віком ( $r=0,30$ ); третій - із відносним вмістом в крові моноцитів ( $r=-0,49$ ), абсолютним вмістом еритроцитів ( $r=-0,41$ ), урикемією ( $r=-0,32$ ), а також із гендерним індексом, але прямо ( $r=0,32$ ).

Отже, тип дискінезії закономірно зумовлений сукупністю вегетативних, гемодинамічних, гематологічних і біохімічних параметрів, а також факторами, пов'язаними із статтю, і може бути спрогнозований з точністю 91,2%.

Наприкінці першого тижня традиційної питної бальнеотерапії з-поміж 58 хворих із гіпокінетичною-нормотонічною дискінезією у 14 (I група) моторно-евакуаторна функція нормалізувалася, у 36 (II група) - залишилась без суттєвих змін, натомість у 6 хворих (III група) дискінезія трансформувалася у гіпертонічну-гіпокінетичну, а ще у 2 - у гіпертонічну-гіперкінетичну, що супроводжувалося виникненням явищ гастродуоденіту. Виходячи із проміжних результатів, в I групі лікування продовжували за тією ж методикою, в II - застосували вкорочену питну методику, в III - пірроксан-питну, а для двох останніх хворих - платифілін-питну методику. Завдяки проведеній корекції наприкінці курсу лікування ще у 30 хворих наступила нормалізація дискінезій разом із затуханням гастродуоденіту, тобто ефективність досягла  $75,9 \pm 5,7\%$ .

З-поміж 26 хворих із гіпертонічною-гіпокінетичною дискінезією функціональна нормалізація і повна ремісія супутнього гастродуоденіту після першого етапу бальнеотерапії наступали лише у 4, тоді як відсутність змін констатована у 16 осіб, а ще у 6 - виявили трансформацію дискінезії у гіпертонічний-гіперкінетичний тип із загостренням гастродуоденіту. Заміни традиційної питної методики на пірроксан-питну у хворих з відсутністю змін і на платифілін-питну - у пацієнтів із погіршенням призвели до сприятливих наслідків (ліквідації дискінезії і ремісії запалення) у 12 хворих першої групи і 4 - другої, тобто ефективність склала  $76,9 \pm 8,4\%$ .

В малочисельній групі із 6 хворих, які поступили на курорт в фазі загострення хронічного гастродуоденіту, що поєднувалося із гіпертонічно-гіпокінетичною дискінезією, традиційною методикою пиття Нафтусі було досягнуто ремісії і нормалізації моторики жовчечивідних шляхів у 4 пацієнтів вже на першому етапі лікування, а ще у двох - на другому, після застосування платифілін-питної методики. Ефективність (E), обчислена, з огляду на малочисельність групи, за формулою:  $E=(a+1)/(n+2)$ , складає  $77,8 \pm 13,8\%$ .

З-поміж 16 хворих із гіперкінетичною-гіпертонічною дискінезією вже після першого етапу бальнеотерапії нормалізації було досягнуто у 10, а ще у 4 - після заміни традиційної питної методики на інвертовану. У підсумку ефективність склала  $87,5 \pm 8,5\%$ .

Гіперкінетична-гіпотонічна дискінезія, асоційована із холециститом в фазі неповної ремісії, цілком редукувалася разом із залишковими явищами запалення у 8 хворих із 12 наприкінці першого тижня традиційної бальнеотерапії, та ще у двох - після призначення їм води Нафтуса за інвертованою методикою, так що ефективність досягла  $83,3 \pm 11,2\%$ .

Із врахуванням збереження нормального стану моторики ще у 14 осіб з відсутністю дискінезії при поступленні функціональна ефективність традиційної питної бальнеотерапії впродовж першого тижня складає  $40,9 \pm 4,3\%$ , а після застосування впродовж наступних двох тижнів корегуючих методик вона досягає  $81,8 \pm 3,4\%$ .

Виявлено, що вже після першого етапу лікування відчутно зростає доля пацієнтів із нормокінезією за рахунок зниження частотей випадків як гіпо-, так і гіперкінезії. Стосовно тонусу нормалізуючий ефект традиційної бальнеотерапії теж має місце, хоч і менш відчутний. Диференційоване застосування корегуючих питних методик дає змогу досягти нормалізації кінетики у  $81,8 \pm 3,4\%$ , а тонусу - у  $90,9 \pm 2,5\%$  пацієнтів.

#### **Термінові сумісні реакції на питні мінеральні води панкреатичної секреції та моторики жовчeveго міхура**

Методом кластерного аналізу ретроспективно виявлено три варіанти-кластери інтегральної зовнішньосекреторної реакції підшлункової залози на мінеральні води, знову ж за відсутності розбіжностей між останніми. У  $52,4\%$  обстежених інтегральна секреторна реакція оцінена як несуттєва ( $IgП/Б = -0,03 \pm 0,03$ ), у  $30,9\%$  осіб констатовано гальмування на  $58\%$  ( $IgП/Б = -0,38 \pm 0,05$ ) і лише у  $16,7\%$  хворих зареєстровано більш як триразову активацію секреції ( $IgП/Б = 0,51 \pm 0,06$ ).

Стосовно окремих компонентів панкреатичного соку виявлено, що стимулювальна бальнеореакція асоціюється із максимальною зміною секреції трипсину та мінімальною - води і ліпази. Натомість гальмівна реакція супроводжується мінімальними змінами секреції трипсину та максимальними - бікарбонату.

В цілому інтегральна панкреатична реакція (IPR) детермінується змінами швидкості соковиділення (V) і секреції бікарбонату (B) на  $79\%$  ( $r=0,89$ ), секреції ліпази (L) - на  $67\%$  ( $r=0,82$ ), амілази (A) - на  $62\%$  ( $r=0,79$ ), трипсину (T) - на  $56\%$  ( $r=0,75$ ). Рівняння множинної регресії (включаючи  $\pm m$ ) має наступний вигляд:

$$(IPR \pm 0,006) = (0,171 \pm 0,52) * V + (0,218 \pm 0,028) * B + (0,198 \pm 0,005) * L + (0,203 \pm 0,004) * A + (0,199 \pm 0,002) * T - (0,001 \pm 0,001)$$

$$R^2 = 0,9997; F_{(5,36)} = 21542; p < 10^{-4}$$

Стосовно взаємозв'язків бальнеореакції окремих компонентів виявлено практично повну кореляцію між змінами секреції соку і бікарбонату ( $r=0,99$ ), сильну - гідрокінетичної функції з ліпазою ( $r=0,73$  і  $0,72$ ), посередню - з амілазою ( $r=0,62$  і  $0,63$ ), слабку - з трипсином ( $r=0,48$  і  $0,48$ ). Секреція ліпази посередньо зв'язана із секрецією амілази ( $r=0,64$ ) і слабко - трипсином ( $r=0,43$ ); така ж кореляція виявлена між секреторними реакціями амілази і трипсину ( $r=0,42$ ).

При співставленні панкреатосекреторних і діуретично-салуретичних реакцій виявлено, що активація зовнішньосекреторної функції підшлункової залози супроводжується уповільненням сечовиділення на  $20\%$ , екскреції з сечею фосфатів - на  $13\%$ , титрованих кислот - на  $17\%$ , магнію - на  $18\%$ , хлориду - на  $25\%$ , кальцію - на  $72\%$ , тобто індекс діуретично-салуретичної реакції, обчислений як середня арифметична логарифмів П/Б, складає:  $-0,166$  ( $-32\%$ ). Натомість гальмівна панкреатосекреторна бальнеореакція асоціюється із відчутним прискоренням виділення сечі та електролітів - в цілому на  $175\%$  ( $Ig П/Б = +0,439$ ). При цьому діурез зростає на  $171\%$ , кальційурез - на  $246\%$ , хлоридурез - на  $205\%$ , фосфатурез - на  $185\%$ , магнійурез - на  $169\%$ , ацидурез - на  $97\%$ . Нарешті, несуттєвій інтегральній панкреатосекреторній бальнеореакції аккомпанує аналогічна за виразністю (вірніше, за невиразністю) діуретично-салуретична бальнеореакція, проте із збереженням реципрокності змін ( $Ig П/Б = +0,061$ , тобто інтегральний зсув складає  $+15\%$ ).

В цілому, панкреатична реакція тісно інверсно корелює із діуретичною реакцією ( $r=-0,84$ ) та змінами екскреції з сечею кальцію ( $r=-0,93$ ), хлориду ( $r=-0,88$ ), фосфатів ( $r=-0,85$ ), магнію ( $r=-0,82$ ) і титрованих кислот ( $r=-0,75$ ). Рівняння множинної регресії має вигляд:

$$(IPR \pm 0,073) = (3,53 \pm 0,53) * D - (0,74 \pm 0,07) * Ca_{ur} - (1,65 \pm 0,24) * Cl_{ur} - (2,00 \pm 0,47) * P_{ur} + (0,45 \pm 0,17) * Mg_{ur} - (0,33 \pm 0,12) * HT_{ur} + (0,10 \pm 0,03)$$

$$R^2 = 0,959; F_{(6,35)} = 135; p < 10^{-5}$$

Характер зміни швидкості сечовиділення асоціюється із реципрокними змінами рівня в плазмі антидіуретичного гормону.

Рівні електролітів в плазмі, на відміну від їх екскреції з сечею, змінюються односкеровано із панкреатичною секрецією. Так, активація останньої супроводжується підвищенням інтегрального індексу електролітемії на  $9,0\%$  ( $Ig П/Б = +0,037$ ), тоді як гальмування - зниженням на  $3,8\%$  ( $Ig П/Б = -0,017$ ) за відсутності змін в першій групі ( $Ig П/Б = -0,002$ ). Разом з тим, рН сечі за всіх типів бальнеореакції зростає на  $0,20 \pm 0,75$  од.

Інтегральна панкреатична реакція тісно пов'язана із динамікою фосфатемії ( $r=0,86$ ) і посередньо - кальційемії ( $r=0,52$ ), натомість кореляція із змінами магнійемії несуттєва ( $r=0,24$ ), а хлоридемії - відсутня ( $r=0,02$ ).

Викладене ілюструється рівнянням множинної регресії:

$$(IPR \pm 0,164) = (6,51 \pm 0,72) * P_p - (1,81 \pm 0,84) * Ca_p - (0,145 \pm 0,034)$$

$$R^2 = 0,764; F_{(2,39)} = 63; p < 10^{-5}$$

З-поміж параметрів гормональної регуляції найвідчутніші зміни виявлено стосовно кальцитонінової активності: стимуляція панкреатичної секреції супроводжується суттєвим зниженням останньої, натомість гальмування - реципрокним підвищенням кальцитонінової активності за відсутності вірогідних змін за несуттєвої панкреатосекреторної реакції.

Натомість рівень глюкозагонемії, не змінюючись за несуттєвої панкреатосекреторної реакції, підвищується приблизно в однаковій мірі як при стимулювальному, так і при гальмівному типах секреторної реакції. Майже аналогічна ситуація виявлена стосовно інсулінемічної реакції, при цьому вірогідна, хоч і мінімальна інсулінінкреторна реакція реєструється і за несуттєвої панкреато-секреторної реакції.

В цілому, панкреатосекреторна реакція прямо корелює із змінами рівня АДН ( $r=0,87$ ) і обернено - із динамікою індексу кальцитонінової активності (ІСТА) ( $r=-0,92$ ). Зв'язок із динамікою глюкозагонемії - на межі значущості ( $r=-0,29$ ).

З-поміж параметрів вегетативної регуляції виявлено односкеровані із інтегральною панкреатосекреторною реакцією зміни (на 40-й хв відносно 20-ї хв) вагального тонуусу та реципрокні зміни - симпатичного тонуусу і індексу вегетативного балансу, знову ж за відсутності закономірних змін у випадках несуттєвої панкреатосекреторної реакції.

Залежність інтегральної панкреатичної реакції від зсувів вагального і симпатичного тонуусів майже однаково тісна, але реципрокна ( $r=0,71$  і  $-0,74$  відповідно).

Детермінація панкреатосекреторної реакції змінами параметрів вегетативно-гормональної регуляції квантифікується рівнянням:

$$(IPR \pm 0,064) = (1,74 \pm 0,19) * Vag - (2,12 \pm 0,22) * Sym - (0,19 \pm 0,08) * ICTA - (0,68 \pm 0,44) * ADH - (0,68 \pm 0,27) * Glu - (0,047 \pm 0,026)$$

$$R^2 = 0,967; F_{(5,36)} = 211; p < 10^{-5}$$

Отже, різні за характером термінові бальнеореакції панкреатичної секреції супроводжуються реципрокними змінами діурезу і салурезу, симпатичного тонуусу, індексів вегетативного балансу і кальцитонінової активності та односкерованими змінами рівня в плазмі кальцію, магнію, фосфатів і антидіуретичного гормону та вагального тонуусу. Разом з тим, не виявлено закономірних супутніх змін рН сечі та концентрації в плазмі хлориду, гастрину, глюкагону і інсуліну. Звертають на себе увагу суттєві відмінності за різних типів панкреатосекреторної реакції базальних рівнів деяких параметрів зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, діуретично-салуретичної функції нирок та вегетативної нервової і гастроентеро-панкреатичної ендокринної регуляторних систем.

З метою виявлення кондиціонуючих параметрів, тобто таких, які зумовлюють певний тип панкреатичної реакції і за якими можна цей тип спрогнозувати, проведена процедура дискримінантного аналізу. Програмою відібрано в якості предикторів 13 дискримінантних змінних. Розділяюча інформація міститься у двох радикалах, при цьому доля першого складає 82,8%, другого - 17,2% дискримінантних можливостей. Коефіцієнт канонікальної кореляції складає для першої функції 0,963 ( $\Lambda$  Wilks'=0,020;  $\chi^2=129$ ;  $p < 10^{-6}$ ), тобто її доля дисперсії, яка пояснюється розподілом на кластери - 92,7%. Для другої функції відповідні параметри складають 0,852 ( $\Lambda$  Wilks'=0,274;  $\chi^2=43$ ;  $p < 10^{-4}$ ) і 72,6%. Вони свідчать за достатнє розмежування центрів кластерів на площинах I і II радикалів.

Віддалі Mahalanobis від центру I кластера (P0) до II (P-) складає 4,2 ( $F=7,0$ ;  $p < 10^{-5}$ ), а до III (P+) - 8,8 ( $F=19,2$ ;  $p < 10^{-6}$ ); ще чіткіше розмежування кластерів II і III: 10,6 ( $F=24,1$ ;  $p < 10^{-6}$ ).

Перша канонікальна функція не підлягає інтерпретації, натомість друга - відображує базальну глюкозагонемію, прямо асоційовану із магнійемією та інверсно - із фосфатемією.

Точність ретроспективного прогнозу несуттєвої панкреатичної реакції складає 95,5% (одна помилка на 22 дослідження), гальмівної реакції - 84,6% (дві помилки на 13 досліджень), тоді як прогноз стимулювальної реакції - безпомилковий для всіх семи досліджень.

Отже, в цілому можливо спрогнозувати **характер** термінові інтегральної бальнеореакції панкреатичної секреції за констеляцією 13 базальних параметрів-предикторів, які відображують стан гормональної і вегетативної регуляції, рівень в плазмі та екскрецію з сечею електролітів, а також секрецію шлункового і дуоденального соку та трипсину, з точністю 92,9%.

Застосування методу множинної кореляції дає можливість спрогнозувати з аналогічною похибкою **виразність** інтегральної панкреатичної реакції за констеляцією десяти базальних параметрів.

Метод канонікального аналізу дає можливість з'ясувати залежність змін сукупності всіх п'яти реєстрованих параметрів панкреатичної секреції від змін сукупності параметрів водно-сольового обміну та вегетативно-гормональної регуляції.

Зокрема, коефіцієнт канонікальної кореляції панкреатосекреторного блоку з діуретично-салуретичним блоком складає 0,981 ( $\chi^2_{(35)}=134$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,020). При цьому в факторній структурі першого радикалу панкреатосекреторного блоку його компоненти (вірніше їх реакції) розташовані в наступному порядку (за величиною r): бікарбонат (0,893); об'єм соку (0,892); ліпаза (0,848); амілаза (0,804) і трипсин (0,708). Стосовно параметрів діуретично-салуретичного блоку порядок наступний: кальційурія (-0,944); хлоридурія (-0,894); фосфатурія (-0,878); діурез (-0,865); магнійурія (-0,840); ацидурія (-0,780) і рН сечі (-0,13).

Канонікальна кореляція між панкреатосекреторним блоком та трьома параметрами електролітемії дещо слабша ( $r^*=0,907$ ;  $\chi^2_{(15)}=66,8$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,161). Факторна структура першого радикалу панкреатосекреторного блоку наступна: об'єм соку (-0,899); бікарбонат (-0,890); ліпаза (-0,852); амілаза (-0,789) і трипсин (-0,703); тоді як з-поміж електролітів найсуттєвішим є рівень фосфатів (-0,948); значно менш значущим - кальціємії (-0,563) та незначущим - хлоридемії (-0,03).

Нарешті, констатовано тісну пряму залежність бальнеореакції компонент панкреатичного соку від змін параметрів вегетативно-гормональної регуляції ( $r^*=0,987$ ;  $\chi^2_{(45)}=142$ ;  $p<10^{-4}$ ;  $\Lambda$  Prime=0,014). Факторна структура першого радикалу панкреатосекреторного блоку має такий порядок: об'єм соку (0,897); бікарбонат (0,896); ліпаза (0,846); амілаза (0,800) і трипсин (0,710). З-поміж регуляторних параметрів чільне місце посідає динаміка кальцитонінової активності (-0,928); далі слідує реакція вазопресинемії (0,883); симпатичного тонузу (-0,750); вагального тонузу (0,718); глюкогонемії (-0,299); гастринемії (-0,223) і інсулінемії (-0,03).

Отже, не тільки характер, а й виразність термінової секреторної бальнеореакції підшлункової залози тісно асоційована із супутніми змінами параметрів водно-сольового обміну та вегетативно-гормональної регуляції.

Кожному типу реакції панкреатичної секреції передувало скорочення жовчевого міхура чи його відсутність. Остання мала місце у 36% обстежених, натомість у більшості (64%) у відповідь на інтрадуоденальне введення подразників зареєстровано міхуревий рефлекс Мельцера-Лайона, за відсутності значущих розбіжностей частостей між окремими мінеральними водами.

При цьому час закритого сфінктера Одді вкладався в інтервал 5÷20 хв, тобто у 30% осіб констатовано гіпертонус цього сфінктера, натомість у більшості (70%) - норму. Час жовчі "А" зафіксовано в інтервалі 0,25÷15 хв, тобто він перевищує нормальний з обох сторін, що свідчить за гіпертонус сфінктера Люткенса у 22%, нормальний - у 41%, гіпотонус - у 37% осіб. Час жовчі "В" виявився в межах норми у 67%, суттєво скороченим, як відображення гіпокінезії міхура, у 26%, натомість гіперкінезія констатована лише у 7% осіб. Натомість нормальний об'єм жовчі "В" зафіксовано лише у 26% осіб, а у 41% - збільшений, що свідчить за гіпотонію жовчевого міхура, ще у 33% констатовано його гіпертонію.

Стан моторно-евакуаторної функції жовчевивідних шляхів в групах осіб, у котрих скорочення жовчевого міхура супроводжується різними типами реакції панкреатичної секреції, має свої особливості. Зокрема, активація секреції спостерігається у осіб з, як правило, нормальною руховою активністю міхура, підвищеним чи зниженим його тонусом в поєднанні із нормальним тонусом сфінктерів. Натомість гальмівна секреторна реакція асоціюється із частішими випадками гіпертонусу сфінктерів та рідшими - міхура та його гіперкінезії.

Отже, холецистокінетична бальнеореакція асоційована із нормальним, рідше - підвищеним тонусом сфінктера Одді, широким спектром стану тонузу сфінктера Люткенса і жовчевого міхура та його нормальною чи ослабленою руховою активністю.

З-поміж параметрів гормональної регуляції значущих розбіжностей не виявлено, за винятком нижчого базального рівня глюкогонемії та відчутнішої інсулінінкреторної бальнеореакції у осіб із відсутньою холецистокінетичною реакцією на мінеральну воду.

Не виявлено значущих розбіжностей між базальними параметрами вегетативної регуляції. Разом з тим, альтернативні холецистокінетичні ефекти супроводжуються різноскерованими змінами цих параметрів у відповідь на вживання мінеральної води: міхуревий рефлекс асоціюється із суттєвим підвищенням вегетативної реактивності і зниженням індексу вегетативного балансу (за рахунок підвищення вагального тонузу та реципрокного зниження - симпатичного), тоді як антихолецистокінетичному ефекту аккомпанують протилежні зміни холінергічно-адренергічної регуляції.

Для з'ясування можливості прогнозування появи міхурового рефлексу чи його відсутності знову звернулись до дискримінантного аналізу. Виявлено 13 провісників. Розділяюча інформація цілком сконденсована у одному радикалі, який поглинає 78,6% дисперсії ( $r^*=0,887$ ;  $\Lambda$  Wilks'=0,214;  $\chi^2=52$ ;  $p<10^{-5}$ ). Радикал суттєво корелює із вагальним тонусом ( $r=-0,39$ ) та, в певній мірі, із активністю амілази ( $r=0,24$ ) та секрецією ліпази ( $r=0,23$ ) в першій базальній порції дуоденального вмісту.

Віддаль Mahalanobis між центрами кластерів, альтернативних стосовно міхурового рефлексу, складає 4,0 ( $F_{(13,3)}=7,9$ ;  $p<10^{-5}$ ). При цьому холецистокінетичну бальнеореакцію зумовлюють виключно негативні величини індивідуальних нестандартизованих канонікальних функцій, натомість відсутності міхурового рефлексу передують, за єдиним винятком, позитивні величини, тобто поява міхурового рефлексу у 27 осіб піддається безпомилковому прогнозу, а із 15 осіб, у котрих рефлекс на мінеральну воду не виникає, така ситуація ретроспективно прогнозується у 14.

Отже, за констеляцією 13 базальних параметрів, які стосуються вегетативної регуляції, вмісту в плазмі регуляторних поліпептидів, кальцію і магнію та шлункової і дуоденальної секреції, але не типу мінеральної води, можна з точністю 97,6% передбачити виникнення чи відсутність міхурового рефлексу на її інтрадуоденальне введення.

Із врахуванням двох критеріїв - наявності чи відсутності міхурового рефлексу та характеру зміни інтегрального стану панкреатичної секреції у відповідь на інтрадуоденальне введення трускавецьких мінеральних вод, можна констатувати наявність 6 варіантів термінової холецистокінетично-панкреатосекреторної реакції. Найчастіше (38,1% випадків) зустрічається поєднання скорочення жовчового міхура із відсутністю секреторної реакції (C+P0), рідше (19,0%) поява міхурового рефлексу поєднується із гальмуванням секреції (C+P-) і зовсім рідко (7,2%) - із її активацією (C+P+). Відсутність скоротливої реакції міхура на подразник у поєднанні із несуттєвими змінами секреції з тенденцією до гальмування (C-P0-) має місце у 14,3%, ще у 11,9% випадків констатовано відчутне гальмування (C-P-), а у 9,5% хворих, жовчевий міхур яких не скорочувався, виявлено активацію панкреатичної секреції (C-P+).

Звертає на себе увагу, що навіть в межах одного і того ж типу реакції зміни окремих параметрів секреції відбуваються в різній мірі. Зокрема, гальмівна секреторна реакція на тлі міхурового рефлексу характеризується найвідчутнішим зменшенням секреції бікарбонату за мінімального гальмування виділення амілази та соку, натомість міра гальмування секреції трипсину та ліпази відповідає такій інтегральній секреторній відповіді. У випадках поєднання гальмівної секреторної реакції та відсутності скоротливої реакції міхура теж в максимальній мірі пригнічується секреція бікарбонату, разом з тим, виділення трипсину не змінюється. При реєстрації активації секреції приріст виділення амілази, трипсину і ліпази виражений приблизно в однаковій мірі попри альтернативні холецистокінетичні реакції, натомість активація секреції соку і бікарбонату відчутніша за наявності міхурового рефлексу. У випадках відсутності суттєвих інтегральних змін стану секреції зареєстровано вірогідне гальмування секреції трипсину на тлі відсутності холецистокінетичного ефекту та приріст секреції амілази за наявності такого ефекту.

Отже, добре відомі діуретичний та салуретичний термінові реакції на трускавецькі мінеральні води, спостережувані у більшості хворих, цілком закономірно супроводжуються гальмуванням панкреатичної секреції з наявністю чи відсутністю міхурового рефлексу. З іншого боку, значно рідші випадки активації секреції, знову ж за альтернативних холецистокінетичних ефектів, поєднуються із уповільненням сечовиділення, що теж спостерігається на практиці.

Одним із механізмів тієї чи іншої констеляції змін кальційемії, фосфатемії, кальційурезу і фосфатурезу, очевидно, є відповідна зміна кальцитонінової активності крові. Остання поєднується із змінами інших параметрів гуморальної та вегетативної регуляції.

Виявлено, що холецистокінетична реакція на мінеральні води, незалежно від характеру панкреатосекреторної, супроводжується помірним послабленням на 20-й хв симпатичних і реципрокним, дещо вираженішим, посиленням вагусних регуляторних впливів, що в підсумку суттєво зміщує вегетативний баланс в бік ваготонії. Натомість відсутність міхурового рефлексу супроводжується протилежним зсувом вегетативного балансу переважно за рахунок ослаблення ваготонусу. Вегетативна реактивність проявляє лише тенденцію до підвищення в першому випадку та зниження - в другому.

При спробі спрогнозувати тип холецистокінетично-секреторної реакції за низкою початкових параметрів відібрано 18 предикторів. Перелічені провісники, будучи включені у дискримінаційні функції, дозволяють із 100%-ою точністю спрогнозувати кожен із шести варіантів термінових бальнеореакцій. Прогностична інформація, яка міститься у предикторах, сконденсована у п'яти

радикалах. При цьому I радикал містить 64,3% загальних дискримінантних можливостей і він пояснює 95,3% дисперсії ( $\Lambda$  Wilks'=0,0005;  $\chi^2=223$ ;  $p<10^{-6}$ ), другий - відповідно 19,9% і 86,1% ( $\Lambda$  Wilks'=0,0095;  $\chi^2=135$ ;  $p<10^{-5}$ ), третій - 10,0% і 75,7% ( $\Lambda$  Wilks'=0,069;  $\chi^2=78$ ;  $p=0,004$ ), четвертий - лише 3,9% і 54,6% ( $\Lambda$  Wilks'=0,28;  $\chi^2=37$ ;  $p=0,19$ ), а п'ятий - решту 1,9% і 37,6% ( $\Lambda$  Wilks'=0,62;  $\chi^2=14$ ;  $p=0,47$ ), тобто двома останніми радикалами можна знехтувати.

I канонічна функція не корелює суттєво з жодним із предикторів; II функція - із глюкогонемією ( $r=0,37$ ) та, в певній мірі, із фосфатемією ( $r=-0,23$ ); III - із глюкогонемією, але протилежного характеру ( $r=-0,35$ ), магнійемією ( $r=-0,31$ ), а також із базальною швидкістю шлункової секреції ( $r=+0,24$ ); IV - із концентрацією бікарбонату в першій ( $r=+0,52$ ) та другій ( $r=+0,37$ ) 10-хвилинних порціях дуоденального вмісту та швидкостями секреції останнього ( $r=+0,52$  і  $+0,32$  відповідно); V - із індексом напруження Баєвського ( $r=-0,52$ ), інтенсивністю симпатичних ( $r=-0,45$ ) та вагальних ( $r=+0,30$ ) регуляторних впливів.

Потужність дискримінації (за критерієм Wilks'  $\Lambda$ ) складає 0,0005; значення F-статистики, зв'язаної з Wilks'  $\Lambda$ : approx. F (90,96)=4,2;  $p<10^{-4}$ . Віддалі Mahalanobis між кластерами склали: C+P0 і C+P+ - 12,9 (F=8,6;  $p<10^{-4}$ ); C+P0 і C+P- - 6,3 (F=5,6;  $p=0,0002$ ); C+P0 і C-P+ - 10,0 (F=7,4;  $p<10^{-4}$ ); C+P0 і C-P0- - 7,3 (F=5,8;  $p=0,0002$ ); C+P0 і C-P- - 6,4 (F=3,8;  $p=0,003$ ); C+P+ і C+P- - 14,9 (F=10,2;  $p<10^{-5}$ ); C+P+ і C-P0- - 11,6 (F=5,6;  $p=0,0002$ ); C+P+ і C-P- - 15,4 (F=9,2;  $p<10^{-5}$ ); C+P- і C-P+ - 12,4 (F=9,5;  $p<10^{-5}$ ); C+P- і C-P0- - 7,5 (F=4,8;  $p=0,0006$ ); C-P+ і C-P0- - 9,8 (F=5,3;  $p=0,0004$ ); C-P+ і C-P- - 12,9 (F=8,4;  $p<10^{-4}$ ); C-P0- і C-P- - 6,9 (F=3,2;  $p=0,008$ ); C+P- і C-P- - 4,6 (F=1,56;  $p=0,17$ ); C+P+ і C-P+ - 4,8 (F=0,82;  $p=0,66$ ).

На площині перших двох радикалів, які містять в сумі 84,2% дискримінантних можливостей, кластери чітко розмежовані, за винятком двох: C+P- і C-P-, спільним для котрих є гальмівна панкреатосекреторна реакція. На площині I і III радикалів (74,3% дискримінантних можливостей) розмежування виявляється значно чіткішим - лише одна інверсія.

Отримані результати дають підстави констатувати, що термінові реакції функціонального стану органів дуодено-панкреато-біліарної зони на трускавецькі питні мінеральні води Нафтуса та джерел №1 і №2 тісно реципрокно спряжені із діуретичним та холеретичним ефектами і реалізуються за участю вегетативної нервової системи, вазопресину, кальцитоніну та регуляторних поліпептидів гастроентеро-панкреатичної нейро-ендокринної системи. Разом з тим, ці реакції неспецифічні, тобто не визначаються хімічним складом мінеральної води.

При співставленні хімічного складу застосованих мінеральних вод можна бачити, що суттєві розбіжності їх мінералізації, яка складає (в г/л) відповідно 0,7; 5,3 і 10,7, зумовлені різним вмістом натрію і хлориду. Натомість вміст бікарбонатів, кальцію і магнію, в меншій мірі - сульфату - майже ідентичний. З огляду на відсутність значущих розбіжностей між бальнеореакціями параметрів панкреатичної секреції та її вегетативно-гуморальної регуляції на різні води - подразники (Нафтуса та джерел №1 і №2), випливає припущення, що діючими початками цих подразників є іони бікарбонату, кальцію і магнію та, можливо, органічні речовини.

Характер бальнеореакції закономірно зумовлений констеляцією початкових параметрів стану регуляторних механізмів, електролітного обміну, функцій органів травлення і сечовиділення та піддається надійному прогнозуванню. Це дозволить в майбутньому здійснювати їх корекцію.

#### **Вплив курсу бальнеотерапії на базальну панкреатичну секрецію**

Згідно із існуючими рекомендаціями, за 1 год до їжі хворі вживали воду "Нафтуса" в дозі 3мл/кг, поєднуючи її з вживанням в дозі 1,5 мл/кг води дж. №1 (за 30 хв до їжі) або №2 (за 15 хв до їжі), залежно від стану кислотосекреторної функції шлунку. Наприкінці 3-тижневого курсу пиття проводили повторні дослідження.

Ретроспективно обстежений контингент за величинами 23 початкових і кінцевих параметрів методом кластерного аналізу (k-mean clustering) розділено на дві групи. Напочатку лікування евклідова віддаль між групами складала 1268, натомість наприкінці - лише 540, тобто міра міжгрупових відмінностей зменшилась в 2,3 р. Це зумовлено суттєвими змінами інтегрального стану базальної секреції в обидвох групах: віддаль між початковим і кінцевим станом для I групи складала 576, для II - 273.

Проте представлені результати кластерного аналізу не дають інформації про скерованість змін функції і міру відхилення її від норми. Тому на наступному етапі актуальні величини швидкостей секреції соку, бікарбонатів та ферментів було перераховано у % від середньої норми.

Виявлено, що у хворих I групи початково квазінормальні рівні базальної секреції соку та бікарбонатів зростають відповідно в півтора та два рази. Натомість втричі підвищена секреція амілази суттєво зменшується, але лише до рівня, що вдвічі перевищує СН. Разом з тим, ні вдвічі

знижений рівень секреції трипсину, ні вдвічі підвищений - ліпази, не підлягають суттєвому впливу питного лікування. У хворих II групи знижений рівень базального соковиділення в результаті лікування піднімається до верхньої межі зони норми, а аналогічний рівень секреції бікарбонатів досягає півтори СН. Значно знижені базальні дебіти амілази і, особливо, трипсину наприкінці лікування досягають нижніх меж зони норми, тоді як квазінормальний дебіт ліпази практично не змінюється. Це дає підстави позначити I групу у вигляді  $GK+A-T\pm L\pm$ , а II -  $GK+A+T+L\pm$ .

Відомо, що більш адекватна оцінка як міри відхилення параметра від норми, так і його динаміки може бути дана шляхом обчислення індексу  $d$ , який враховує варіабельність параметра та його вагомість. Окрім того, за сукупністю індексів  $d$  окремих параметрів можна зробити інтегральну оцінку функції чи стану.

Викладене дає підстави номінувати курсовий бальнеоефект у хворих I групи як супернормальна активація гідрокінетичної функції в поєднанні із частковою редукцією базальної гіперсекреції амілази на тлі ареактивності вираженої гіперсекреції ліпази і помірної гіпосекреції трипсину. Екболічна гіперфункція в цілому редукується, але не нормалізується.

Курсовий ефект питного лікування хворих II групи полягає у активації в межах зони норми гідрокінетичної функції в поєднанні з нормалізуючою активацією секреції амілази і трипсину, знову ж на тлі ареактивності нормальної секреції ліпази.

Звертає на себе увагу те, що кількісні зміни ( $\sigma$ ) рівнів гідрокінетичної функції майже однакові в обох групах: +1,06 і +0,96, як і їх відсутність стосовно базальної секреції ліпази: -0,14 і +0,09 в I і II групі відповідно. Для трипсину зміни складають +0,06 і +0,39, натомість для амілази: -1,47 і +0,67.

З метою виявлення параметрів-змінних, які визначають розбіжності між чотирма кластерами-групами (початковими і кінцевими двох варіантів курсових ефектів), тобто є характеристичними, проведено дискримінантний аналіз (метод *forward stepwise*). Із введених 40 параметрів програмою включено у модель 12. Вони стосуються не лише панкреатичної секреції, а й шлункової, а також вегетативно-гуморальної регуляції.

Розділяюча інформація згущена у трьох радикалах, при цьому в I - 88,0%; в II - 10,8%; в III - лише 1,2%. I радикал суттєво корелює із секрецією амілази з I порцією базального соку ( $r=0,47$ ), активністю амілази в I ( $r=0,34$ ) та II ( $r=0,28$ ) порціях, тобто може бути номінований амілазним. II радикал позитивно корелює із секрецією трипсину з II порцією соку ( $r=0,31$ ) та негативно - із секрецією амілази із I порцією ( $r=-0,32$ ), тобто характеризує диспанкреатизм. III радикал пов'язаний найтісніше із параметрами гідрокінетичної функції: лужністю та об'ємом I порції ( $r=0,77$  і  $0,76$  відповідно), в меншій мірі - із параметрами екболічної функції: активністю амілази в I порції ( $r=-0,43$ ) і секрецією з нею ліпази ( $r=0,27$ ), а також - кальційемією ( $r=0,40$ ).

За сукупністю перелічених параметрів віддаль *Mahalanobis* як міра відмінностей складає: між обидвома групами до лікування - 14,7 ( $F=49,0$ ;  $p<10^{-6}$ ); між ними ж після лікування - 4,9 ( $F=7,1$ ;  $p<10^{-6}$ ); між кінцевими та початковими станами в I групі - 7,3 ( $F=11,8$ ;  $p<10^{-6}$ ); в II групі - 6,1 ( $F=11,5$ ;  $p<10^{-6}$ ). Отже, в обидвох групах під впливом лікування відбулися приблизно однаково виражені зміни, що призвело до суттєвого зменшення початкових розбіжностей між ними.

Виявлено, що функціональний стан хворих I групи напочатку лікування (E) характеризується позитивними величинами I кореня ( $10,7\div 6,4$ ; пересічно: 8,5) і квазінульовим - II кореня ( $-2,3\div 0,4$ ; пересічно: -0,6), а внаслідок лікування (A) зміщується впритул до центру площини: I корінь - до 1,7 ( $3,5\div 0,2$ ), II до -0,9 ( $-2,4\div 0,7$ ). Натомість хворі II групи напочатку лікування (D) характеризуються протилежними величинами I кореня ( $-7,0\div -4,1$ ; пересічно: -5,4) і аналогічними - II кореня ( $-3,2\div 0,2$ ; пересічно: -1,3), а лікування (C) знову зміщує величини I кореня в напрямку до нуля ( $-2,3\div 0,6$ ; пересічно: -1,2), разом з тим, центроїд II кореня зростає до 2,7 ( $1,2\div 3,9$ ). Із врахуванням того, що I корінь пояснює 96,1% дисперсії ( $r^*=0,980$ ;  $\Lambda$  Wilks'=0,007;  $\chi^2=157$ ;  $p<10^{-6}$ ), тоді як II - лише 75,0% ( $r^*=0,866$ ;  $\Lambda$  Wilks'=0,187;  $\chi^2=54$ ;  $p<10^{-3}$ ), а III - всього 25,4% ( $r^*=0,504$ ;  $\Lambda$  Wilks'=0,746;  $\chi^2=9,4$ ;  $p=0,5$ ), можна стверджувати, що як активований функціональний стан хворих I групи, так і пригнічений - II групи, під впливом бальнеотерапії наближуються до зони норми (навколо центру координат), тобто має місце амбівалентно-еквілібраторний ефект.

З'ясовано можливість безпомилкового прогнозування характеру бальнеореакції на курс пиття за 8 предикторами. Виявлено, що до їх складу входять, окрім 4 початкових параметрів панкреатичної секреції, швидкість шлункової секреції, титрована кислотність сечі, вагальний тонус та рівень в плазмі АДГ.

За сукупністю предикторів групи різко відрізняються між собою: віддаль *Mahalanobis* складає 36,1 ( $F=371$ ;  $p<10^{-6}$ ). Вся прогностична інформація міститься у одному корені, який поглинає

99,67% дисперсії ( $r^* = 0,998$ ;  $\Lambda \text{ Wilks}' = 0,0033$ ;  $\chi^2 = 74,3$ ;  $p < 10^{-6}$ ), проте суттєво не корелює з жодним із предикторів.

Отже, хворі оксалатним уролітіазом з супутніми холециститом і гастритом характеризуються порушеннями екзокринних функцій підшлункової залози. Курс комбінованого пиття води "Нафтуса" і джерел №1 та №2 активує квазінормальний рівень гідрокінетичної функції, нормалізує знижену секрецію трипсину, викликає тенденцію до нормалізації як зниженої, так і підвищеної секреції амілази, не впливаючи суттєво ні на нормальну, ні на підвищену секрецію ліпази. Характер курсової бальнеореакції зумовлений саме констеляцією початкових параметрів секреції, сечовиділення та вегетативно-гуморальної регуляції, але не видом мінеральної води чи їх комбінації.

## ВИСНОВКИ

В дослідженні вирішено важливу проблему - з'ясовано вегетативно-гуморальні механізми термінових і курсових сумісних функціональних реакцій органів гастродуодено-панкреато-біліарної системи на вживання питних мінеральних вод курорту Трускавець (Нафтусі та джерел №1 і №2) та фактори, що зумовлюють характер та виразність цих реакцій.

1. Виявлено сім варіантів термінових сумісних холецистокінетичних і кислото-секреторних бальнеореакцій, асоційованих із відповідними змінами параметрів холінергічно-адренергічної та глюкагон-гастринової регуляції. Показано, що характер і виразність бальнеореакції зумовлені не хімічним складом мінеральної води, а констеляцією 8 базальних параметрів вегетативно-гормональної регуляції та кислотопродукції, і піддаються прогнозуванню з точністю 76%.

2. Розкрито холінергічно-адренергічний механізм виявлених чотирьох типів різноскерованих фазних холецистокінетичних реакцій на вживання води Нафтуса та їх динаміки під впливом курсу бальнеотерапії.

3. Використовуючи дискримінантний аналіз, відібрано шість реперних часово-об'ємних точок постпрандіальної холецистоволюмограми, чим удосконалено методичний підхід до діагностики дискінезії жовчевивідних шляхів. Виявлено предиктори типу дискінезії та їх вегетативний супровід. Показано, що серед хворих з хронічною патологією травної системи, які прибувають на курорт Трускавець, найчастішою є гіпокінетично-нормотонічна, а найрідшою - гіпертонічно-гіперкінетична дискінезія.

4. Показано, що традиційна питна бальнеотерапія недостатньо ефективна щодо корекції кінетики та моторики жовчевивідних шляхів, тому необхідно застосовувати вкорочену, інвертовану, пірроксан- та платифілін-питну лікувальні методики.

5. Методом кластерного аналізу здійснено природну класифікацію різноскерованих термінових реакцій на трускавецькі мінеральні води холекінетики та панкреатичної секреції у пацієнтів із оксалатним уролітіазом, поєднаним із хронічним холециститом і гастритом. Виявлено 6 варіантів-кластерів. З'ясовано роль нейро-гуморальних факторів в механізмах бальнеореакцій органів дуодено-панкреато-біліарної зони. Методом дискримінантного аналізу виявлено предиктори типів реакцій і доказано можливість їх високоймовірного прогнозування за сукупністю цих предикторів - початкових параметрів секреції, гуморально-вегетативної регуляції і екскреції з сечею електролітів.

6. Показано, що хворі на оксалатний уролітіаз з супутніми холециститом і гастритом характеризуються порушеннями екзокринних функцій підшлункової залози. Курс комбінованого пиття води Нафтуса і джерел №1 та №2 підвищує квазінормальний рівень гідрокінетичної функції, нормалізує знижену секрецію трипсину, викликає тенденцію до нормалізації як зниженої, так і підвищеної секреції амілази, не впливаючи суттєво ні на нормальну, ні на підвищену секрецію ліпази. Характер курсової бальнеореакції зумовлений констеляцією початкових параметрів секреції, сечовиділення та вегетативно-гуморальної регуляції, але не типом мінеральної води чи їх комбінації.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації діагностики типу дискінезії жовчевивідних шляхів методом динамічної ультрасонографії рекомендується реєструвати об'єм жовчевого міхура в базальному періоді та через 2, 5, 15, 25, 35 і 40 хв після вживання двох яєчних жовтків з наступним обчисленням значень класифікуючих дискримінантних функцій.



2. З метою профілактики несприятливих функціональних бальнеореакцій органів гастродуодено-холедохо-панкреатичної системи рекомендується запровадити прогнозування їх характеру і виразності за констеляцією відібраних базальних параметрів з наступним застосуванням корегуючих засобів і методів.

## ПУБЛІКАЦІ ЗА ТЕМОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Перченко В.П., Гумега М.Д., Флонт І.С., Левицький А.Б. Дослідження впливу води "Нафтуса" на шлунок в умовах клініки // Біоактивна вода Нафтуса і шлунок.- К.: Комп'ютерпрес, 2000.- С. 184-199.
2. Перченко В.П., Левицький А.Б., Івченко О.В., Бульба В.Г. Функціональний стан жовчечивідних шляхів у хворих з дуоденальною патологією, котрі перебувають на курорт Трускавець // Укр. бальнеол. журн.-1998.- 1, № 1.- С. 55-56.
3. Перченко В.П., Ружило С.В., Кіт Є.І., Гумега М.Д., Левицький А.Б., Драновська Т.В. Варіанти термінових реакцій вегетативної нервової системи на вживання води Нафтуса // Укр. бальнеол. журн.-1998.- 1, № 3.- С. 67-69.
4. Перченко В.П., Левицький А.Б. Типи функціональних реакцій дуоденохоледохо-панкреатичної зони на інтрадуоденальне введення Трускавецьких мінеральних вод // Оздоровчі ресурси Карпат і прилеглих регіонів: Мат. конф. з міжнародною участю (Чернівці, 5-6 жовтня 1999 р.).- Чернівці: БДМА, 1999.- С. 40-43.
5. Левицький А.Б. Вегетативно-гуморальні механізми реакцій дуоденохоледохо-панкреатичної зони на інтрадуоденальне введення Трускавецьких мінеральних вод // Медична гідрологія та реабілітація.- 2003.- 1, № 2.- С. 76-82.
6. Levutskyi A., Popovych I., Matyishyn H. Three types of effects of truskavetsian mineral waters on pancreatic secretion // Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DDD Pharmacia.- Lublin-Polonia.- 2004.- Vol. XVII, №2.- P. 361-364.
7. Левицький А.Б. Вегетативно-гуморальні предиктори реакцій дуодено-панкреато-біліарної системи на інтрадуоденальне введення трускавецьких мінеральних вод // Медична гідрологія та реабілітація.- 2004.- 2, № 2.- С. 27-36.
8. Левицький А.Б., Попович І.Л. Вплив курсу пиття Трускавецьких мінеральних вод на базальну екзокринну секрецію підшлункової залози хворих на оксалатний уролітіаз // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, № 1.- С. 68-73.
9. Левицький А.Б., Попович І.Л., Боклаганич Н.М. Типи вегетотропних холецистокінетичних реакцій на вживання біоактивної води Нафтуса напочатку та наприкінці курсу питного лікування // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №2.- С. 52-59.
10. Левицький А.Б. Оптимізація діагностики та ефективності бальнеотерапії на курорті Трускавець дискінезії жовчечивідних шляхів // Медична гідрологія та реабілітація.- 2005.- 3, №4.- С. 4-13.
11. Левицький А.Б., Попович І.Л. Поліваріантність термінових холецистокінетичних і кислото-секреторних реакцій на трускавецькі питні мінеральні води та їх вегетативно-гуморальний механізм // Медична гідрологія та реабілітація.- 2006.- 4, №1.- С. 40-61.
12. Левицький А.Б. Механізм дії води Нафтуса на панкреатичну секрецію // Актуальні питання санаторно-курортного лікування та реабілітації: Мат. доп. наук.-практ. конф., присв. 30-річчю сан. "Прикарпаття" (Трускавець, 10 червня 1998 р.).- Трускавець, 1998.- С. 25-26.
13. Левицький А.Б. Аналіз механізмів дії води Нафтуса на екзокринну функцію підшлункової залози: I національний конгрес фізіотерапевтів та курортологів України "Фізичні чинники в медичній реабілітації" (Хмельник, 13-14 травня 1998 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1998.- № 1 (дод.).- С. 114-115.
14. Левицький А.Б. Вплив Трускавецьких мінеральних вод Нафтуса та джерел № 1 і 2 на секрецію панкреатичних ферментів: Междунар. науч.-практ. конф. "Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия" (Ялта, 29 сентября - 2 октября 1999 г.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 1999.- № 3 (дод.).- С. 82-83.
15. Левицький А., Перченко В., Попович М. Типи термінових реакцій дуоденального вмісту на Трускавецькі питні мінеральні води // VIII Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Львів-Трускавець, 13-17 серпня 2000 р.).- Тези доповідей.- Львів, Трускавець.- 2000.- С. 132-133.
16. Левицький А.Б., Перченко В.П., Попович М.В. Термінові ефекти Трускавецьких мінеральних вод на панкреатичну секрецію: Наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці" (Трускавець-Моршин, 23-25 жовтня 2001 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2001.- № 3 (дод.).- С. 83-84.
17. Левицький А.Б. Вегетативно-гуморальний механізм термінових ефектів біоактивної води "Нафтуса" на холекінетику та гастродуоденальну секрецію: II національний конгрес фізіотерапевтів та курортологів України "Курортні природні ресурси та фізичні чинники в фізичній реабілітації" (Слов'янськ, 12-13 листопада 2002 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2002.- № 3 (дод.).- С. 146-147.
18. Левицький А.Б. Вегетативно-гуморальні предиктори реакцій дуодено-панкреато-біліарної системи на трускавецькі мінеральні води // Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю "Кліматолікування, лікувальна фізкультура, механотерапія, фітотерапія, бальнеотерапія в комплексному санаторно-курортному лікуванні" (м. Євпаторія, 27-29 вересня 2005 р.).- Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія.- 2005, №3 (дод.).- С. 175-176.
19. Левицький А.Б., Попович І.Л. Механізми сумісних функціональних реакцій органів гастродуодено-панкреато-біліарної системи на вживання питних мінеральних вод курорту Трускавець: Медична реабілітація - сучасна система відновлення здоров'я: III національний конгрес фізіотерапевтів та курортологів (Ялта, 3-6 жовтня 2006 р.) // Мед. реабіл., курортол., фізіотер.- 2006.- №3 (дод.).- С. 203-204.

Санаторій "Кристал" ЗАТ "Трускавецькурорт"

Дата поступлення: 22.12.2007 р.