

### ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ КУОРТУ ТРУСКАВЕЦЬ НА НЕЙРО-ГОРМОНАЛЬНИЙ ІНДЕКС СТРЕСУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ І ТРАВНОЇ СИСТЕМ

*Показано, что нейро-гормональный индекс стресса (НГИС) детей с хронической патологией мочевыделительной и пищеварительной систем у 43,5% повышен, еще у 43,5% - в пределах нормы, и лишь у 13% - снижен. Бальнеотерапия снижает повышенный НГИС у 50,0% детей, нормальный – у 73,3%, сниженный – у 22,2%. Существенных изменений не обнаружено у 23,3%, 10,0% и 22,2% детей соответственно. Вместе с тем, в 26,7% случаев повышенного НГИС, 16,7% нормального и 55,6% сниженного НГИС констатируется его повышение. В целом антистрессорный или релаксирующий эффект бальнеотерапии имеет место у 55% детей, нейтральный – у 19%, стрессорный или антирелаксирующий эффект – у 26% детей. Выявлена умеренная каноническая корреляционная связь ( $R=0.33$ ) между динамикой НГИС, с одной стороны, и IgG, лизоцима, билирубина – с другой. Установлено, что характер влияния бальнеотерапии на НГИС обусловлен исходным состоянием ряда параметров гемодинамики, метаболизма и иммунитета и поддается прогнозированию по их совокупности с точностью 73,9%.*

\*\*\*

#### ВСТУП

Дослідженнями трускавецької наукової школи бальнеології виявлено адаптогенні властивості біоактивної води Нафтуса, кардинальним проявом яких є її стреслімітуюча дія. Проте, на відміну від однозначно стреслімітуючого ефекту стосовно здорових щурів [7], в клініко-фізіологічних спостереженнях за жінками з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією суттєве зниження нейро-гормонального індексу стресу після курсу монотерапії Нафтусею констатовано лише у 49,7% осіб, тоді як у 41,0% він практично не змінювався, а ще у 9,3% навіть зростає. Авторами показано, що така поліваріантність дії Нафтусі закономірно зумовлена особливостями початкового стану пацієнток і піддається надійному прогнозуванню [8]. В експерименті з'ясовано, що одночасні аплікації озокериту в цілому послаблюють стреслімітуючу дію Нафтусі [7]. Отже, залишаються актуальними дослідження впливу на рівень стресу сумісного застосування Нафтусі і озокериту, яке, власне, і має місце у переважній більшості пацієнтів курорту Трускавець.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходились 69 дітей 10-17 років обох статей, хворих на хронічний холецистит чи пієлонефрит в фазі ремісії. При поступленні та після курсу стандартної бальнеотерапії (пиття води Нафтуса, аплікації озокериту, мінеральні купелі, ЛФК) визначали вегетативний індекс напруження Баєвського Р.М. (методом варіаційної кардіоінтервалометрії [1]) та вміст в плазмі кортизолу, альдостерону і трийодтироніну (методом твердофазного імуноферментного аналізу [4]), на основі чого розраховували нейро-гормональний індекс стресу (НГИС) за алгоритмом, запропонованим Поповичем І.Л. [8]. Разом з тим, визначали низку параметрів імунного статусу, метаболізму і гемодинаміки (уніфікованими методами [3,6]).

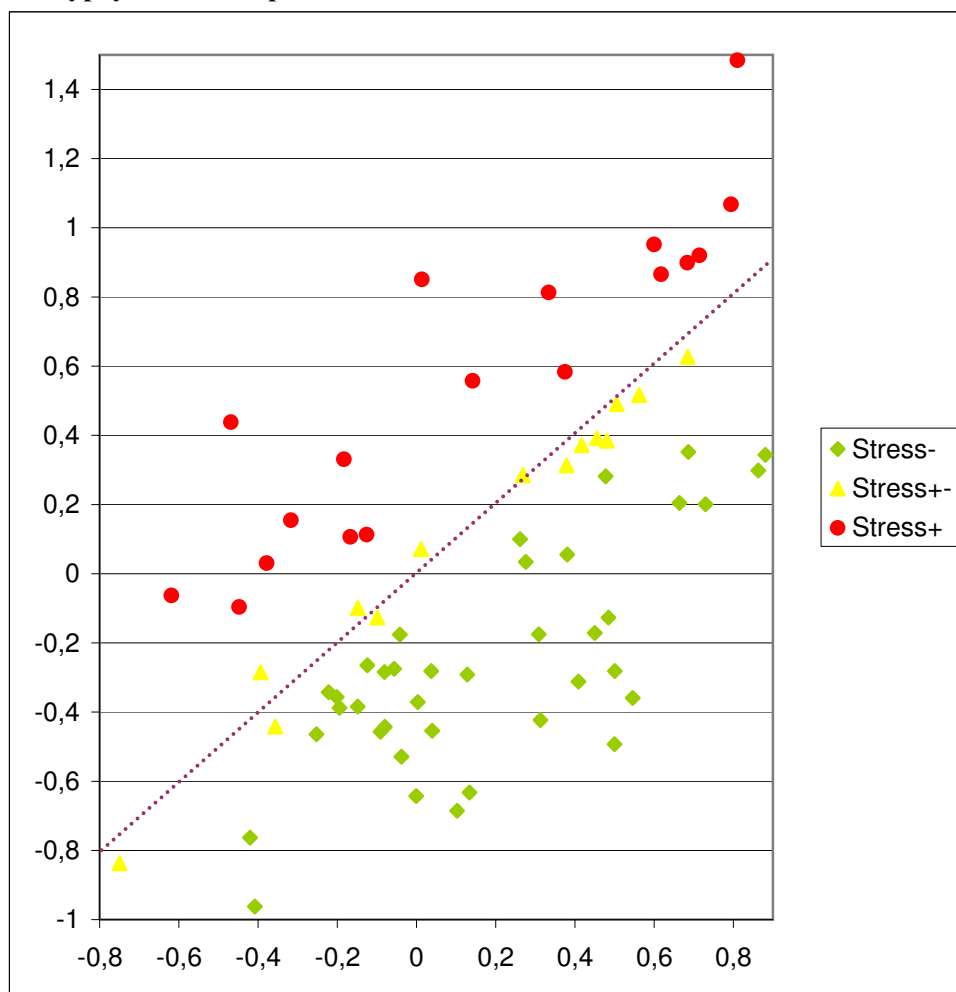
Цифровий матеріал оброблено на персональному комп'ютері методами варіаційного, кореляційного, канонічного і дискримінантного аналізів з використанням пакету програм "Statistica".

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Якщо прийняти за норму НГИС інтервал  $-0,3 \div +0,3$ , то виявляється, що при поступленні у 43,5% дітей він був підвищеним, ще у 43,5% знаходився в межах норми і лише у 13,0% - зниженим (рис.1). Після курсу бальнеотерапії з-поміж 30 дітей з підвищеним НГИС у 15 (50,0%) він знизився, як правило, до зони норми, у 7 (23,3%) – залишився на тому ж рівні, разом з тим, у 8 (26,7%) дітей рівень стресу продовжував наростати. У інших 30 дітей, котрі поступили в стані евстресу, наростання НГИС виявлено лише у 5 (16,7%), при цьому до рівня дистресу – лише у 3 (10,0%), ще у

3 НГІС залишився без змін, натомість у 22 (73,3%) дітей констатовано його зниження, як в межах норми, так і до рівня гіпоактиваційного стану (релаксації). З-поміж 9 дітей, котрі поступили в стані гіпоактивації, після бальнеотерапії 5 (55,6%) перемістились в зону евстресу, стан двох не змінився, а ще у двох НГІС продовжив знижуватися.

**Рис. 1. Індивідуальні величини нейро-гормонального індексу стресу у дітей до (вісь X) і після (вісь Y) курсу бальнеотерапії**



В цілому, як чітко видно на рис. 1, всі три варіанти динаміки НГІС мають місце за всіх початкових його рівнів, що не узгоджується із “законом початкового рівня” [5], за яким у відповідь на фізіологічний подразник підвищені параметри організму із збереженими регуляторними механізмами знижуються, а знижені – підвищуються до зони норми, тоді як нормальні параметри суттєво не змінюються. Звідси випливає, що у спостережуваного контингенту регуляторні механізми порушені.

Якщо прийняти, що гіпоактиваційний стан є другою, разом з дистресом, іпостассю дизадаптації (синдромом зламаних компенсаторно-приспосувальних процесів [2]), то підвищення зниженого НГІС слід вважати фізіологічно сприятливим ефектом бальнеотерапії, як і зниження – підвищеного НГІС. Стосовно зниження нормального НГІС оцінку можливо дати після аналізу супутніх змін інших параметрів пристосувально-захисних систем організму.

На наступному етапі аналізу спостережуваній контингент було розподілено на три групи на основі характеру зміни НГІС. Першу групу склали 38 дітей, у яких внаслідок бальнеотерапії НГІС знизився на  $0,99 \pm 0,12$  од, в середньому на  $0,44 \pm 0,04$  од (від  $+0,18 \pm 0,06$  до  $-0,26 \pm 0,05$ ). У 13 дітей другої групи динаміки не виявлено (середні величини НГІС  $+0,14 \pm 0,12$  на початку і  $+0,12 \pm 0,11$  наприкінці курсу, різниця - в інтервалі  $-0,10 \div +0,11$ ; пересічна:  $-0,02 \pm 0,02$ ). У решти 18 дітей аналогічний середній НГІС ( $+0,13 \pm 0,12$ ) зростав до  $+0,56 \pm 0,11$ , в середньому на  $0,42 \pm 0,05$ , індивідуально – на  $0,21 \div 0,91$  од.

Антистресорний (релаксуючий) ефект асоціюється із зниженням початково нормального рівня стресорного гормону кортизолу (норма  $165 \pm 8$  мкг/л) від  $170 \pm 7$  мкг/л до  $139 \pm 6$  мкг/л, тобто від  $+0,13 \pm 0,17\sigma$  до  $-0,61 \pm 0,15\sigma$  в поєднанні із підвищенням нормальних рівнів його функціональних

антагоністів: трийодтироніну (норма  $2,58 \pm 0,11$  нМ/л) – від  $2,69 \pm 0,18$  нМ/л до  $3,44 \pm 0,16$  нМ/л (від  $+0,18 \pm 0,30\sigma$  до  $+1,40 \pm 0,26\sigma$ ) та альдостерону (норма  $85 \pm 27$  нг/л) - від  $97 \pm 2$  нг/л до  $121 \pm 2$  нг/л (від  $+0,33 \pm 0,06\sigma$  до  $+0,96 \pm 0,07\sigma$ ). Разом з тим, попри очікування, початково підвищений вегетативний індекс напруження Басвського (норма  $27 \div 84$  од) продовжував зростати від  $113 \pm 18$  од до  $155 \pm 13$  од (від  $+1,10 \pm 0,34\sigma$  до  $+1,93 \pm 0,24\sigma$ ).

Натомість стресорний (антирелаксуючий) ефект бальнеотерапії супроводжується підвищенням рівня кортизолу від  $161 \pm 12$  мкг/л до  $213 \pm 9$  мкг/л, тобто від  $-0,09 \pm 0,28\sigma$  до  $+1,12 \pm 0,22\sigma$ , та зниженням рівнів трийодтироніну (від  $2,76 \pm 0,32$  нМ/л до  $1,51 \pm 0,27$  нМ/л, тобто від  $+0,29 \pm 0,52\sigma$  до  $-1,74 \pm 0,43\sigma$ ). Такі простресорні зміни дещо компенсуються дальшим наростанням рівня альдостерону (від  $102 \pm 5$  нг/л до  $123 \pm$  нг/л, тобто від  $+0,46 \pm 0,13\sigma$  до  $+1,00 \pm 0,09\sigma$ ) в поєднанні зі зниженням до норми вегетативного індексу напруження Басвського: від  $126 \pm 30$  од до  $75 \pm 34$  од (від  $+1,36 \pm 0,57\sigma$  до  $+0,37 \pm 0,66\sigma$ ).

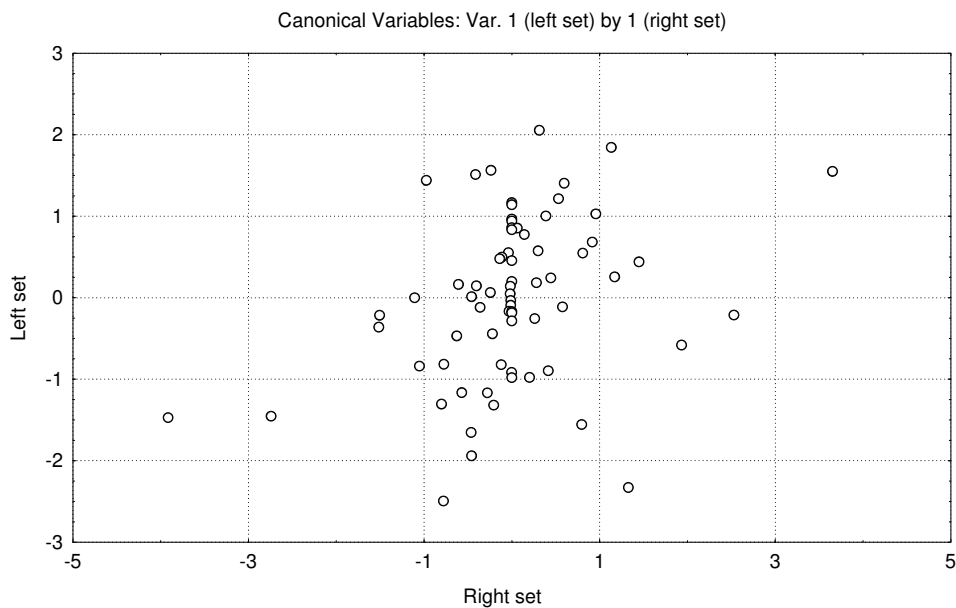
Скринінг супутніх змін параметрів імунітету і метаболізму виявив, що односкеровано із НГІС змінюються рівні лізоциму, IgG і IgM, а також загального білірубіну.

Зокрема, рівень лізоциму (норма  $10,9 \pm 0,9$  мг/л) за антистресорного ефекту проявляє тенденцію до зниження (від  $11,2 \pm 0,7$  мг/л до  $10,8 \pm 0,8$  мг/л), за нейтрального – теж не змінюється ( $11,2 \pm 1,4$  мг/л напочатку і  $11,3 \pm 1,6$  мг/л наприкінці), тоді як за стресорного – зростає від  $8,2 \pm 1,0$  мг/л до  $10,5 \pm 1,0$  мг/л. Вміст IgG (норма  $11,8 \pm 1,2$  г/л) відповідно зменшується (від  $12,3 \pm 0,9$  г/л до  $11,5 \pm 1,0$  г/л), не змінюється ( $12,4 \pm 1,9$  г/л і  $12,2 \pm 2,0$  г/л) чи зростає (від  $8,6 \pm 1,5$  г/л до  $11,5 \pm 1,3$  г/л), як і IgM (норма  $1,15 \pm 0,11$  г/л) - від  $1,26 \pm 0,11$  г/л до  $1,13 \pm 0,08$  г/л за антистресорного ефекту,  $1,18 \pm 0,14$  г/л і  $1,19 \pm 0,14$  г/л – за нейтрального та від  $0,92 \pm 0,13$  г/л до  $1,00 \pm 0,09$  г/л – за стресорного ефекту.

Як бачимо, стосовно параметрів імунітету бальнеотерапія чинить нормалізуючий ефект в руслі “закону початкового рівня”. Натомість підвищений в цілому по контингенту рівень загального білірубіну (норма  $8,5 \pm 0,6$  мкМ/л), знижуючись за антистресорного ефекту (від  $14,5 \pm 0,9$  мкМ/л до  $11,3 \pm 0,3$  мкМ/л) і не змінюючись за нейтрального ( $11,4 \pm 1,1$  мкМ/л і  $10,2 \pm 0,5$  мкМ/л), за стресорного ефекту зростає ще більшою мірою (від  $12,9 \pm 0,6$  мкМ/л до  $14,4 \pm 1,7$  мкМ/л).

Попарні кореляційні зв'язки між змінами НГІС та розглянутих параметрів – на межі між слабкими і помірними (для лізоциму  $r=0,21$ , IgG  $r=0,22$ , IgM  $r=0,10$ , для білірубіну  $r=0,27$ ). Натомість канонічна кореляція між динамікою НГІС, з одного боку, і сукупністю цих параметрів – з іншого боку, виявляється значущою (рис. 2):  $R=0,34$ ;  $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,056$ .

**Рис. 2. Канонічний кореляційний зв'язок між динамікою НГІС (вісь X) та імунних параметрів і білірубіну (вісь Y)**



Якщо фізіологічна основа гормонально-імунних зв'язків може бути раціонально інтерпретована в руслі численних даних літератури про гормональну регуляцію імунного статусу [], то трактування механізму односкерованих змін адаптивних гормонів і білірубінемії для нас недоступне. Можна висловити припущення, що вплив гормонів на рівень білірубіну в крові

опосередкований змінами функціонального стану макрофагів (селезінки та інших імунних органів), котрі здійснюють розпад еритроцитів і гемоглобіну.

Проте більшість зареєстрованих параметрів змінюються внаслідок бальнеотерапії незалежно від характеру зміни НГІС. Зокрема, початково знижені активність, інтенсивність і завершеність фагоцитозу та розрахована за ними бактерицидна здатність нейтрофілів зростають в усіх трьох групах дітей. Аналогічні стимуляційні ефекти чинить бальнеотерапія на початково знижені рівні лізоциму слини та теофілінрезистентної субпопуляції Т-лімфоцитів крові. Натомість початково підвищені рівні холестерину ліпопротеїдів низької густини знижуються до норми, рівні циркулюючих імунних комплексів знижуються в межах норми, а дещо знижений артеріальний тиск, особливо діастолічний, продовжує падати в усіх групах дітей.

Субпопуляції Т-гелперів і активних Т-лімфоцитів та пізня гіперглікемічна реакція на пероральне вживання глюкози, теж початково знижені, зростають за квазінульового і стресорного ефектів, а за антистресорного – залишаються без змін. Натомість схильність до тахікардії та знижені рівні холестерину ліпопротеїдів високої густини залишаються без змін за стресорного ефекту, нормалізуючись за двох інших.

За іншим паттерном змінюються рівні загальних лейкоцитів, натуральних кілерів і IgA та тимолова проба: не змінюючись за відсутності змін НГІС, вони зростають як стресорного, так і антистресорного ефектів. І навпаки, нормальні рівні теофілінчутливих Т-лімфоцитів і підвищені - холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини знижуються за нейтрального ефекту бальнеотерапії, залишаючись без змін за двох інших ефектів.

Нарешті, знижені абсолютні рівні пан-лімфоцитів і нормальні відносні рівні В-лімфоцитів залишаються стабільними в усіх групах дітей.

Чому ж один і той же чинник – стандартний бальнеотерапевтичний комплекс – спричиняє протилежні ефекти на рівень стресу або неефективний? Мабуть, це зумовлено індивідуальною реактивністю організму. Якщо це так, то всі три групи дітей, що по-різному відреагували на бальнеотерапію чи не відреагували зовсім, повинні суттєво відрізнитись між собою за низкою початкових параметрів. Для з'ясування цього припущення сукупність зареєстрованих початкових параметрів було піддано дискримінантному (розпізнавальному) аналізу (методом forward stepwise [9]).

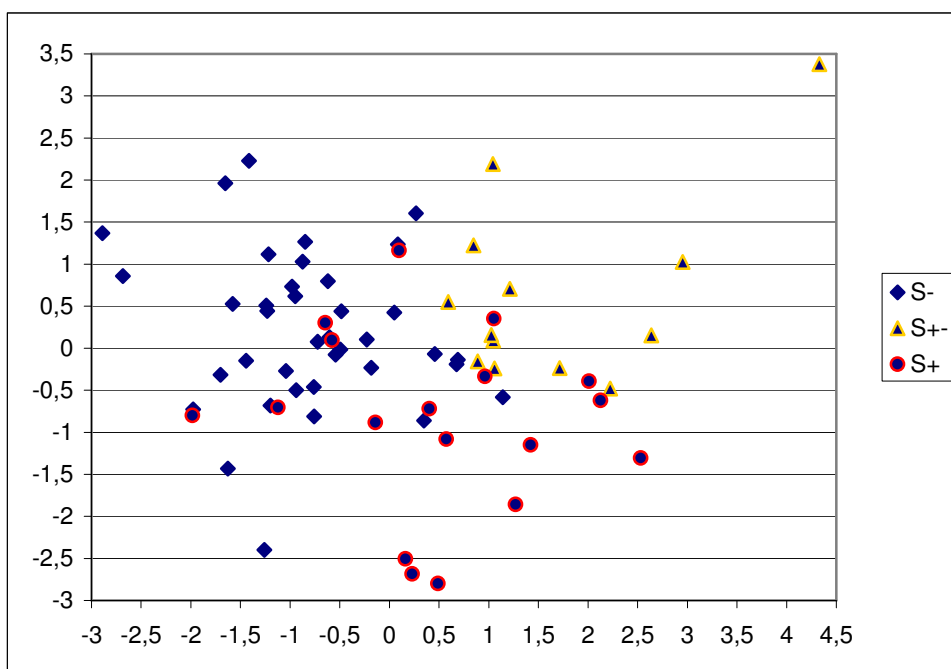
І дійсно, виявлено 12 параметрів, за констеляцією яких всі три групи значуще відрізняються одна від одної, про що свідчать квадрати віддалей Mahalanobis ( $D_M^2$ ) як міри відмінності. Зокрема, між групами, підлеглими антистресорному (S-) чи квазінульовому (S++) ефектам,  $D_M^2$  становить 6,54 ( $F=4,11$ ;  $p<10^{-4}$ ); між групами S- і S+ - 2,97 ( $F=2,41$ ;  $p=0,014$ ); S+- і S+ - 3,87 ( $F=1,89$ ;  $p=0,056$ ). Розпізнавальними, а отже, і прогностичними параметрами виявилися (в порядку зниження критерію Lambda): ЧСС (0,868), тимолова проба (0,779), білірубінемія (0,701), лейкоцитоз (0,619), абсолютний рівень теофілінчутливих Т-лімфоцитів (0,572), IgM (0,530), глікемія через 2 год після вживання глюкози (0,498), нормований рівень холестерину ліпопротеїдів низької (0,473) і дуже низької (0,437) густини, нормований діастолічний артеріальний тиск (0,414), лізоцим плазми (0,398) і IgG (0,384). Відзначимо, що не включеними в модель, окрім решти нейро-гормональних, метаболічних і імунних параметрів, залишились вік, стать, одинока чи поєднана патологія, тобто ці фактори не зумовлюють характеру ефекту бальнеотерапії на НГІС.

Прогностична інформація сконденсована у двох дискримінантних коренях, при цьому перший з них містить 75,5% прогностичних можливостей, а другий – решту 25,5%. Перший радикал пов'язаний прямо з ЧСС ( $r=0,39$ ), лейкоцитозом ( $r=0,20$ ) і нормованим рівнем бета-ліпопротеїдів ( $r=0,11$ ) та обернено – з білірубінемією ( $r=-0,19$ ) і гіперглікемічною реакцією ( $r=-0,11$ ). Натомість другий радикал репрезентований прямо тимоловою пробою ( $r=0,55$ ), лізоцимом ( $r=0,42$ ), IgG ( $r=0,42$ ), пребета-ліпопротеїдами ( $r=0,41$ ) і IgM ( $r=0,35$ ) та інверсно – діастолічним АТ ( $r=-0,43$ ).

Обчислення нестандартизованих індивідуальних величин обох коренів дає змогу візуалізувати кожен дитину на їх площині (рис. 3).

Видно, що репрезентативні точки дітей, підлеглих антистресорному ефекту, розміщені вздовж осі першого радикалу, як правило, в зоні негативних значень (центроїд:-0,80), стресорному ефекту передують, як правило, квазінульові величини (центроїд:+0,49), а нейтральному – позитивні (центроїд:+1,66). Такому паттерну відповідають конкордантно початкові середні величини ЧСС (76; 78 і 79 уд/хв) лейкоцитозу (5,45; 5,62 і 5,86 Г/л) і бета-ліпопротеїдів (112; 115 і 123% середньої статево-вікової норми) та дискордантно – білірубінемія (14,5; 12,9 і 11,4 мкМ/л) і пізня гіперглікемічна реакція (4,65; 4,40 і 4,35 мМ/л).

**Рис. 3. Нестандартизовані індивідуальні величини обох коренів дітей з різними реакціями на бальнеотерапію нейрогормонального індексу стресу**



Вздовж осі другого радикалу найнижчі позиції посідають точки дітей зі стресорною реакцією на бальнеотерапію (центроїд: -0,88), тоді як точки двох інших груп дітей розташовані в цілому вище і між собою практично не відрізняються (центроїди: +0,20 і +0,64 для антистресорного і нейтрального ефектів відповідно). Такий паттерн відображає ситуацію, коли стресорному ефекту передують мінімальні середні величини тимолової проби (1,97 од), лізоциму (8,7 мг/л), IgG (9,2 г/л), пребета-ЛП (158% норми) і IgM (0,93 г/л) та максимальний діастолічний АТ (91% норми), тоді як величини цих провісників двох інших ефектів, по-перше, значно вищі (resp. АТ - нижчі) від попередніх, а по-друге, суттєво не відрізняються для антистресорного і нейтрального ефектів.

Обчислення класифікаційних дискримінантних функцій дає можливість передбачити ретроспективно антистресорний ефект з точністю 86,8% (5 помилок на 38 дітей), нейтральний – 69,2% (4 помилки на 13 дітей), а стресорний – лише 50,0% (9 помилок на 18 дітей). Загальна точність прогнозу – 73,9%.

## ВИСНОВКИ

1. У дітей, котрі прибувають на курорт Трускавець з хронічною патологією сечовидільної і травної систем, виявлено відхилення нейро-гормонального індексу стресу в руслі дисфункції нейроендокринно-імунного комплексу.

2. Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту чинить поліваріантний вплив на нейро-гормональний індекс стресу, який піддається задовільному прогнозуванню за низкою початкових параметрів організму.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.- М.: Наука, 1984.- 221 с.
2. Бажан К.В. Природні чинники в лікуванні пацієнтів, що зазнали впливу екстремальних факторів.- Полтава: Полтава, 1998.- 208 с.
3. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.- Одесса: Астропринт, 1998.- 608 с.
4. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения гормонов в крови человека. - СПб.: ЗАО "Алкор Био", 2000
5. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.- Харьков:Основа, 1995.-368 с.
6. Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.- Львів, 2002.- 173 с.
7. Попович І.Л. Стреслімітуюча дія біоактивної води Нафтуса за умов хронічного обмежувального стресу у шурів // Медична гідрологія та реабілітація.-2008.-6, №3.-С. 128-153.
8. Попович І.Л., Барилія Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуса на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 100-118.

**L.M. VELYCHKO, I.S. FLYUNT, A. G. STARODUB, M.V. POPOVYCH, B.M. BURKOVSKYI**

**EFFECT OF BALNEOTHERAPY SPA TRUSKAVETS COMPLEX ON NEURO-HORMONAL STRESS INDEX IN CHILDREN WITH CHRONIC PATHOLOGY URINARY AND DIGESTIVE SYSTEMS**

It is shown that neuro-hormonal index of stress (NHIS) of children with chronic pathology of the urinary and digestive systems have increased 43,5%, even in 43,5% - in the normal range, and only 13% - reduced. Balneotherapy reducing increased NHIS in 50,0% of children, normal - 73,3%, decrease - from 22,2%. Significant changes were detected in 23,3%, 10,0% and 22,2% of children respectively. However, in 26,7% of cases of high NHIS, 16,7% normal and 55,6% reduction NHIS stated his promotion. In general antistress or relaxing effect of balneotherapy occurs in 55% of children, neutral - 19%, stress or antirelaxing effect - 26% of children. Revealed moderate canonical correlation ( $R=0,33$ ) between the dynamics of NHIS, on the one hand, and IgG, lysozyme, bilirubin - the other. Established that the nature of the influence of balneotherapy on NHIS due to the initial state of a number of parameters of hemodynamics, metabolism and immunity and to predict their total up 73,9%.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра реабілітації і нетрадиційної медицини;

Дрогобицький державний педагогічний університет ім. І.Я. Франка, кафедра здоров'я людини;

ЗАТ "Трускавецькурорт", Трускавець

Дата поступлення: 17.09.2010 р.