

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 612.017.1:616.155:616-001.26-02

О.Я. ОЛІЯРНИК, О.Б. ТИМОЧКО, О.І. МАРТИНЮК, Г.Ю. ДУДРА, О.М. ПАВЕЛКО

### ВПЛИВ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА КУРОРТІ ТРУСКАВЕЦЬ НА БАКТЕРИЦИДНУ ЗДАТНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОГО ТРАКТУ

*В клинко-физиологическом наблюдении за больными с хронической патологией пищеварительного тракта установлено, что под влиянием стандартного бальнеотерапевтического комплекса курорта Трускавец бактерицидная способность нейтрофилов (БЦСН) крови у 81% лиц, исходно сниженная, существенно повышается до нижней границы нормы. В то же время у 9,5% больных умеренно сниженный уровень БЦСН остается без изменений, а еще у 9,5% исходно нормальный уровень БЦСН снижается. Сопутствующие изменения лимфоцитарного профиля крови не связаны с динамикой БЦСН.*

*Ключевые слова: бактерицидная способность нейтрофилов, лимфоцитарный профиль крови, бальнеотерапия, курорт Трускавец.*

\*\*\*

#### ВСТУП

Відомо, що переважна більшість збудників пієлонефриту, холециститу, коліту, проктосигмоїдиту, діагностованих у пацієнтів курорту Трускавець, є комменсальними мікроорганізмами, умовно-патогенними бактеріями, багато серед яких належать до резидентної (опортуністичної) мікрофлори людини. Ці мікроби можуть викликати патологічний процес лише при ослабленні захисних сил організму, тобто за умов порушення в системі антиінфекційної резистентності, її мікробіологічному і імунологічному аспектах [1]. Одним із чинників антибактеріальної резистентності є фагоцитоз, здійснюваний нейтрофілами-мікрофагами і моноцитами-макрофагами. Стан фагоцитозу і вплив на нього бальнеотерапії на курорті Трускавець вивчався у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на калькульозний пієлонефрит [2,5,15], у дітей, мешканців радіаційно забруднених теренів, практично здорових чи хворих на хронічний гастродуоденіт або холецистит [6], у осіб обох статей після радикального лікування онкопатології [17] та у жінок з хронічною гінекологічно-ендокринною патологією [8]. Як бачимо, перелічені контингенти є вельми специфічними, натомість контингенти, типові для курорту, досі не стали об'єктом дослідження в цьому руслі. Тому метою нашого дослідження стало вивчення впливу стандартного бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на фагоцитарну функцію нейтрофілів у хворих з хронічною патологією травного тракту.

#### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходились 73 хворих (47 жінок і 26 чоловіків) віком 40-60 років з хронічною патологією травного тракту: холецистит, коліт, проктосигмоїдит в фазі ремісії. Для відновного лікування застосовано стандартний бальнеотерапевтичний комплекс (пиття біоактивної води Нафтуса, мінеральні купелі, аплікації озокериту, дієта). При поступленні і наприкінці трижневого курсу бальнеотерапії проводили імунологічні тести.

Стан фагоцитарної функції нейтрофілів периферійної крові оцінювали за активністю фагоцитозу (фагоцитарним індексом), його інтенсивністю (мікробним числом) і завершеністю (індексом кіллінгу) стосовно музейної культури *Staph. aureus* [11,18] та обчисленою за цими параметрами бактерицидною здатністю нейтрофілів. Крім того, визначали активність лізоциму плазми в тесті бактеріолізу *Micr. lysodeikticus* [3] та проводили фенотипування лімфоцитів (маркери CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) непрямым варіантом імуофлуоресцентного методу [7,11,12,16], з візуалізацією під люмінесцентним мікроскопом імуофлуоресцентної реакції зв'язування моноклональних антитіл (фірми ИКХ "Сорбент", Московська обл., РФ).

Референтні величини отримані при обстеженні 30 здорових осіб обох статей аналогічного віку, мешканців міста Трускаєць.

Результати оброблено на комп'ютері методом варіаційного аналізу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для інтегральної оцінки фагоцитарної функції нейтрофілів, згідно з рекомендаціями [15], обчислювали їх бактерицидну здатність (БЦЗН) – кількість мікробів, котрі можуть бути знешкоджені нейтрофілами, що містяться в 1 л крові, за формулою:

$БЦЗН = \text{нейтрофіли} * \text{фагоцитарний індекс} * \text{мікробне число} * \text{індекс кілінгу}$ .

Попередній аналіз індивідуальних змін БЦЗН засвідчив їх неоднозначність, тому ретроспективно було сформовано три групи за характером впливу на БЦЗН бальнеотерапії. Виявлено (табл. 1), що у 81% обстежених БЦЗН підвищується в середньому на  $66 \pm 5\%$ , у 9,5% зміни знаходяться в діапазоні  $+10 \div -10\%$  (в середньому  $+2 \pm 2\%$ ), а ще у 9,5% БЦЗН знижується на  $32 \pm 4\%$ .

Передовсім звертає на себе увагу відмінність між початковими рівнями БЦЗН в групах, підлеглих різним за характером бальнеоефектам. Зокрема, стимулюючий вплив на БЦЗН спостерігається у хворих з її мінімальним початковим рівнем – 50% від середньої норми (СН), який внаслідок бальнеотерапії зростає до 79% СН. Хворі другої групи характеризуються дещо вищим початковим рівнем БЦЗН (59% СН), який після лікування залишається без змін (60% СН). Натомість гнітючий вплив бальнеотерапії на БЦЗН має місце у осіб з початково нормальним (93% СН) її рівнем, який наприкінці курсу знижується до 62% СН.

**Таблиця 1. Варіанти впливу бальнеотерапії на бактерицидну здатність нейтрофілів і супутні зміни показників фагоцитозу**

Вплив на БЦЗН	Параметр	БЦЗН, $10^9$ мікр./л	Нейтрофіли, $10^9$ /л	Фагоцитарний індекс, %	Мікробне число, мікр./фаг.	Індекс кілінгу, %	Лізоцим, мг/л
Стимулюючий (n=59)	$X_i \pm m$	$7,0 \pm 0,3^*$	$2,79 \pm 0,06$	$71,1 \pm 0,5^*$	$6,9 \pm 0,1^*$	$50,3 \pm 0,9^*$	$10,6 \pm 0,3^*$
	$X_f \pm m$	$11,0 \pm 0,4^*$	$3,05 \pm 0,07$	$78,0 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,1$	$58,2 \pm 0,8^*$	$10,5 \pm 0,3^*$
	$\Delta X \pm m$	$+4,0 \pm 0,3^\#$	$+0,26 \pm 0,06^\#$	$+6,9 \pm 0,4^\#$	$+1,0 \pm 0,1^\#$	$+7,9 \pm 0,6^\#$	$-0,1 \pm 0,4$
Нейтральний (n=7)	$X_i \pm m$	$8,2 \pm 0,9^*$	$2,69 \pm 0,23$	$70,6 \pm 1,8^*$	$7,1 \pm 0,4$	$60,5 \pm 2,7^*$	$9,8 \pm 1,1$
	$X_f \pm m$	$8,3 \pm 0,9^*$	$2,22 \pm 0,15^*$	$77,1 \pm 1,4$	$7,8 \pm 0,4$	$61,4 \pm 2,8$	$9,4 \pm 1,1$
	$\Delta X \pm m$	$+0,1 \pm 0,2$	$-0,47 \pm 0,13^\#$	$+6,5 \pm 0,8^\#$	$+0,7 \pm 0,2^\#$	$+0,9 \pm 1,3$	$-0,4 \pm 1,0$
Гнітючий (n=7)	$X_i \pm m$	$13,0 \pm 1,9$	$3,26 \pm 0,28$	$71,8 \pm 1,9$	$8,4 \pm 0,4$	$62,3 \pm 3,5$	$10,5 \pm 1,2$
	$X_f \pm m$	$8,7 \pm 1,3^*$	$2,41 \pm 0,27^*$	$74,1 \pm 1,5$	$8,0 \pm 0,4$	$57,4 \pm 2,8^*$	$9,8 \pm 1,1$
	$\Delta X \pm m$	$-4,2 \pm 1,1^\#$	$-0,85 \pm 0,16^\#$	$+2,3 \pm 1,9$	$-0,4 \pm 0,3$	$-4,9 \pm 2,0^\#$	$-0,8 \pm 1,8$
Норма (n=30)	$X \pm m$	$14,0 \pm 1,2$	$3,34 \pm 0,29$	$76,1 \pm 1,4$	$8,0 \pm 0,4$	$69,1 \pm 3,2$	$8,5 \pm 0,6$

Примітки: 1.  $X_i$  - початкові,  $X_f$  - кінцеві параметри,  $\Delta X$  - їх прямі різниці.

2. Параметри, значуще відмінні від нормальних, позначені\*, значущі ефекти (прямі різниці) позначені #.

Виявлена нами динаміка БЦЗН не цілком узгоджується із “законом початкового рівня”, за яким за умов нормального функціонування регуляторних механізмів у відповідь на дію фізіологічного подразника знижені показники життєдіяльності підвищуються в напрямку до зони норми, а підвищені – знижуються до неї, тоді як початково нормальні показники продовжують коливатися в нормальному діапазоні [9]. Звідси випливає припущення, що несприятливий вплив бальнеотерапії на БЦЗН осіб малочисельної третьої групи зумовлений їх зміненою реактивністю на бальнеочинники курорту. Про реальність такої патогенетичної ситуації свідчать дані літератури, що у незначній частини хворих можливе дальше наростання рівня стресу [13] та вегетодисфункції [9], які тісно пов'язані з імунним статусом в рамках нейроендокринно-імунного комплексу [4,10,13,14].

Тепер розглянемо, за рахунок яких компонент відбувається динаміка БЦЗН в кожній групі хворих. Видно, що у приріст БЦЗН найбільший внесок робить підвищення індексу кілінгу – на 16% (від 73% СН до 84% СН), дещо менший – посилення інтенсивності фагоцитозу (на 14%, від 86% СН до 99% СН), тоді як активність фагоцитозу зростає лише на 10% (від 93% СН до 102% СН), а вміст в крові нейтрофілів – на 9% (від 83,5% СН до 91% СН). Відсутність суттєвих змін БЦЗН у хворих другої групи є наслідком поєднання зниження вмісту нейтрофілів на 17% з підвищенням їх фагоцитарного індексу на 9% і мікробного числа – на 10%, тобто нейтропенія, що розвинулась,

компенсується активізацією і інтенсифікацією фагоцитозу за відсутності змін його завершеності. Натомість ще відчутніша нейтропенічна реакція на бальнеотерапію хворих третьої групи (26%, від 98% СН до 72% СН) поєднується із послабленням бактерицидності нейтрофілів на 8% (від 90% СН до 83% СН) за відсутності суттєвих змін початково нормальних рівнів активності і інтенсивності фагоцитозу, що у підсумку проявляється зниженням БЦЗН.

В попередніх дослідженнях трускавецької наукової школи було показано, що стандартна бальнеотерапія спричиняє у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на хронічний калькульозний пієлонефрит в фазі ремісії, підвищення БЦЗН на 34% (від 61% СН до 81% СН), у осіб в латентній фазі приріст склав 21% (від 48% СН до 58% СН), а у рідких випадках активної фази – 38% (від 27% СН до 38% СН) [15]. У іншій групі ліквідаторів з аналогічною патологією і за аналогічних умов приріст БЦЗН склав 37% (від 42% СН до 58% СН), а додаткове застосування фітоадаптогенів підвищувало приріст БЦЗН до 121% (бальзам “Кримський”) та 108% (бальзам Біттнера) [5]. У ліквідаторів з поєднаною хронічною урологічною і гастроентерологічною патологією Бульба А.Я. і Прокопович Л.Н. [2] в 47% випадків констатували приріст БЦЗН від 62% СН до 78% СН, у 37% від 41% СН до 60% СН, у 13% - від 58% СН до 65% СН, а ще у 3% від 9% СН до 31% СН. У дітей, мешканців радіаційно забруднених теренів, стандартний бальнеотерапевтичний комплекс спричиняв підвищення БЦЗН на 72% (від 41% СН до 71% СН), доповнення його бальзамом “Кримський” підвищило ефективність впливу на БЦЗН до 217% (від 32% СН до 101% СН), тоді як настоянка женьшеню виявилась менш ефективною: приріст БЦЗН склав 111% (від 34% СН до 72% СН) [6]. Ходак О.Л. та ін. [17], розділивши спостережуваний контингент осіб, котрі прибували на курорт після радикального лікування онкопатології, на 4 кластери, констатували, що максимальний приріст БЦЗН має місце у 26% хворих з її початково мінімальним рівнем: 52% (від 42% СН до 64% СН); а мінімальний – у 25% осіб з початково максимальним рівнем: 13% (від 70% СН до 78% СН). У хворих двох інших кластерів з проміжними початковими рівнями БЦЗН її приріст склав 33-32%, від 45-47% СН до 60-62% СН. Як бачимо, в усіх групах спостережень відзначено лише сприятливий вплив на БЦЗН різної вираженості. Проте слід зауважити, що в цитованих роботах, на відміну від нашої, не проводився аналіз індивідуальних ефектів бальнеотерапії, тобто висновки зроблено за змінами середньогрупових величин.

На відміну від мікрофагоцитарного (клітинного) фактора бактерицидності, активність лізоциму, як представника гуморального фактора бактерицидності, залишається стабільною і помірно підвищеною в усіх групах хворих. Можливо, це пов'язано з функцією моноцитів/макрофагів – головного джерела лізоциму плазми.

Аналіз супутніх змін лімфоцитарного профілю крові свідчить (табл. 2), що стимуляція БЦЗН супроводжується підвищенням рівня натуральних кілерів на 37% (від 46% СН до 63% СН) і Т-кілерів на 10% (від 74% СН до 81,5% СН), мабуть, внаслідок експресії CD16 і CD8-антигенів 0-лімфоцитами, рівень яких знижується на 15%. Натомість помірно знижений (87% СН) рівень Т-гелперів/індукторів не змінюється.

**Таблиця 2. Супутні зміни складу субпопуляцій і популяцій лімфоцитів за різних варіантів впливу бальнеотерапії на бактерицидну здатність нейтрофілів**

Вплив на БЦЗН	Параметр	Лімфоцити загальні, 10 <sup>9</sup> /л	CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	CD16 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	CD19 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	0-лімфоцити, %
Стимулюючий (n=59)	Xi±m	1,55±0,06*	25,2±0,4*	18,4±0,6*	7,5±0,3*	23,4±0,3	25,8±0,7*
	Xf±m	1,68±0,06*	24,4±0,4*	20,2±0,5*	10,3±0,3*	23,2±0,4	22,0±0,8*
	ΔX±m	+0,12±0,06 <sup>#</sup>	-0,7±0,5	+1,8±0,8 <sup>#</sup>	+2,8±0,3 <sup>#</sup>	-0,2±0,4	-3,8±1,0 <sup>#</sup>
Нейтральний (n=7)	Xi±m	1,71±0,22	26,3±1,2	21,4±1,8	6,7±0,6*	22,3±0,8	23,4±1,4*
	Xf±m	1,40±0,10*	23,6±1,4*	19,2±2,1*	9,3±0,6*	23,4±1,0	23,9±3,0*
	ΔX±m	-0,30±0,17	-2,8±1,3 <sup>#</sup>	-2,2±2,7	+2,6±0,3 <sup>#</sup>	+1,1±0,9	+0,5±3,4
Гнітючий (n=7)	Xi±m	1,77±0,22	23,8±0,9*	25,0±2,3	6,7±0,9*	24,0±1,0	20,6±2,8*
	Xf±m	1,70±0,21	26,0±1,1*	20,1±1,6*	7,2±0,7*	25,0±0,6*	21,9±1,5*
	ΔX±m	-0,07±0,17	+2,3±1,3	-4,9±3,1	+0,6±0,9	+0,9±1,1	+1,3±3,1
Норма (n=30)	X±m	1,96±0,04	29,1±1,0	24,8±0,5	16,4±0,8	21,7±0,8	8,0±0,3

Протилежний – гнітючий – вплив бальнеотерапії на БЦЗН супроводжується зниженням рівня Т-кілерів на 20% (від 101% СН до 81% СН) в поєднанні з тенденцією до підвищення на 10% рівня Т-гелперів/індукторів за відсутності змін рівнів натуральних кілерів і 0-лімфоцитів. Проте відсутність змін БЦЗН асоціюється з підвищенням рівня натуральних кілерів на 39% (від 41% СН до 57% СН) і

зниженням рівня Т-гелперів/індукторів на 11% за непевних змін Т-кілерів і відсутності змін 0-лімфоцитів.

## ВИСНОВКИ

1. Стандартний бальнеотерапевтичний комплекс курорту Трускавець спричиняє у 81% хворих з хронічною патологією травного тракту суттєве підвищення зниженої бактерицидної здатності нейтрофілів крові, у 9,5% змін не виявлено, а ще у 9,5% початково нормальна бактерицидна здатність нейтрофілів помірно знижується.
2. Зміни під впливом бальнеотерапії бактерицидної здатності нейтрофілів практично не пов'язані зі змінами лімфоцитарного профілю крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов И.А. Пиелонефрит // Нефрология: Рук-во для врачей: в 2т. Т. 2 / Под ред. И.Е. Тареевой.-М.: Медицина, 1995.- С. 109-140.
2. Бульба А.Я., Прокопович Л.Н. Особенности дії бальнеотерапії на курорті Трускавець на В- та фагоцитарну ланки імунітету ліквідаторів аварії на ЧАЕС з різним ступенем імунодисфункції // Медична гідрологія та реабілітація.-2004.-2, №1.-С. 29-34.
3. Вихоть Н.Е., Пастер Е.У. Факторы естественной резистентности // Иммунология: Практикум.- К.: Выща школа, 1989.- С. 265-298.
4. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.- М.: Имедис, 1998.- 654 с.
5. Грінченко Б.В. Підвищення фітоадаптогенами ефективності реабілітації захисно-приспосувальних систем ліквідаторів аварії на ЧАЕС // Чорнобиль, захисно-приспосувальні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 272-287.
6. Грінченко Б.В. Підвищення фітоадаптогенами ефективності реабілітації захисно-приспосувальних систем мешканців радіаційно забруднених теренів// Чорнобиль, захисно-приспосувальні системи, реабілітація.- К.: Комп'ютерпрес, 2006.- С. 288-298.
7. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М.- К.: Здоров'я, 1995.- 211 с.
8. Козьявкіна Н.В. Поліваріантність тиротропних ефектів біоактивної води Нафтуся у жінок з хронічною ендокринно-гінекологічною патологією, їх нейро-ендокринно-імунний і клінічний супровід та можливості прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.-2011.-9, №2.-С. 4-22.
9. Козьявкіна О.В. Вегетотропні ефектів біоактивної води Нафтуся у дітей з дисфункцією нейроендокринно-імунного комплексу, їх ендокринно-імунний супровід та можливість прогнозування // Медична гідрологія та реабілітація.-2011.-9, №2.-С. 23-38.
10. Коляда Т.И., Волянский Ю.Л., Васильев Н.В., Мальцев В.И. Адаптационный синдром и иммунитет.-Харьков: Основа, 1995.-168 с.
11. Лаповець Л.С., Луцик Б.Д. Посібник з лабораторної імунології.-Львів, 2002.- 173 с.
12. Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии.- К.: Наук. думка, 1990.- 230 с.
13. Попович І.І., Бариліак Л.Г. Вплив курсового вживання біоактивної води Нафтуся на рівень стресу у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією // Медична гідрологія та реабілітація.-2009.-7, №3.-С. 100-118.
14. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб.- Львів: Ліга-Прес, 2004.- 232 с.
15. Флюнт І.С., Грицак Л.Я., Грінченко Б.В. Вплив бальнеотерапевтичного комплексу курорту Трускавець на стан захисних систем // Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- С. 133-142.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов К.И. Экологическая иммунология.- М.- Из-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
17. Ходак О.Л., Білас В.Р., Назаренко Н.К. Варіанти імунотропних і клінічних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець у осіб після радикального лікування онкопатології // Медична гідрологія та реабілітація.-2006.-4, №3.-С. 9-32.
18. Шубик В.М. Иммунологические исследования в радиационной гигиене.- М.: Энергоатомиздат, 1987.- 143 с.

**О.Ya. OLIYARNYK, O.B. TYMOCHKO, O.I. MARTYNYUK, G.Yu. DUDRA, O.M. PAVELKO**

## **INFLUENCE OF BALNEOTHERAPY ON SPA OF TRUSKAVETS' ON BACTERICIDAL ABILITY OF NEUTROPHILES FOR PATIENTS WITH CHRONIC PATHOLOGY OF DIGESTIVE HIGHWAY**

In the clinical-physiological looking after patients with chronic pathology of digestive highway it is set, that under influence of standard balneotherapeutic complex of spa Truskavets bactericidal ability of neutrophiles (BCAN) of blood at 81% persons, initially is mionectic, substantially rises to the low bound of norm. At the same time at 9,5% patients the mildly mionectic level of BCAN remains without changes, and yet at 9,5% the initially normal level of BCAN goes down. The concomitant changes of lymphocytic type to blood are unconnected with the dynamics of BCAN.

Keywords: bactericidal ability of neutrophiles, lymphocytic type to blood, balneotherapy, spa Truskavets.

ЗАТ “Трускавецькурорт”, м. Трускавець;  
Санаторій “Арніка”, м. Трускавець;  
Дрогобицький державний педагогічний університет ім. І.Я. Франка МОН України

Дата поступлення: 05.09.2011 р.