

Влияние бальнеотерапии на курорте Трускавец в комбинации с приемом препарата Канефрон® Н на литогенность мочи, а также сопутствующие метаболические и нейроэндокринно-иммунологические симптомы у пациентов с хроническим пиелонефритом и холециститом

Александр В. Шуляк¹, Игорь-Северин С. Флюнт², Виктор Р. Флюнт^{3,6}, Виталий М. Филь², Борис В. Гринченко³, Олег В. Снигур³, Валерий Жуков⁴, Оксана Р. Янчий⁵, Игорь Л. Попович⁶

¹Научно-исследовательский институт урологии, Киев, Украина

²Факультет биологии и физического воспитания, Педагогический университет им. Ивана Франко, Дрогобыч, Украина

³ООО "Днепр-Бескид", Трускавец, Украина

⁴Факультет физического воспитания, здоровья и туризма, Университет им. Казимира Великого в Быдгоще, Польша

⁵Отделение биологии, Национальный медицинский институт им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

⁶Лаборатория бальнеологии, Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН, Трускавец-Киев, Украина

«Журнал образования, здоровья и спорта». 2015;5(11):453-465

Хронический пиелонефрит, как и любое воспаление со стороны органов мочевыделительной системы, является мощным фактором развития МКБ. При этом, даже вне фазы активного обострения у пациентов с воспалительными заболеваниями МВС литогенность мочи остается стойко повышенной. Существующие на сегодняшний день стандартные методы реабилитации таких пациентов не позволяют в полной мере проводить эффективную профилактику развития обострений и образования мочевых конкрементов. Нам известно, что бальнеотерапия на курорте Трускавец не оказывает существенного влияния на параметры литогенности мочи, включая соотношение Са/Mg, поэтому поиск средств снижения литогенности мочи остается актуальным. Также нам известно, что растительный препарат Канефрон® Н рекомендован для включения в комплексную терапию хронического пиелонефрита в качестве эффективного средства для снижения инфекционного воспаления мочевыводящих путей, а также предотвращения повторного воспаления и литогенеза.

Цель: изучить возможные пути снижения литогенности мочи под влиянием бальнеотерапии на курорте Трускавец путем дополнительного приема Канефрона® Н.

Результаты. Стандартная бальнеотерапия не оказывает существенного влияния на литогенность мочи среди пациентов с хроническим пиелонефритом и холециститом и даже показала тенденцию к ее повышению, в то время как дополнительное

применение Канефрона Н существенно снижает литогенность мочи за счет уменьшения концентрации мочевой кислоты и тенденции к снижению уровня кальция. Снижение литогенности мочи сопровождалось понижением в моче уровней хлорида и натрия и показателя активности регуляторных систем Баевского, а также асимметрии δ -, θ - и α -ритмов фоновой ЭЭГ и нормализованной плотности спектральной мощности (ПСМ) α -ритмом в точках Fp2, F8, T6 и O2. Одновременно повышалась концентрация ВСП-маркеров тонуса блуждающего нерва (RMSSD, pNN₅₀, триангулярный индекс [TI]), а также вариабельности частоты θ - и β -ритмов, амплитуды β - и θ -ритмов, ПСМ δ -ритма в локусах Fp2, F8, T3, T5, O1, O2, β -ритма в локусах Fp1, F4 и θ -ритма в точках T3 и F7. Вместе с тем Канефрон® Н предотвращает или способствует уменьшению таких эффектов, как повышение уровня мочевой кислоты в плазме, активности минералокортикоидов, симпатического тонуса, стресс-индекса Баевского и ПСМ ультранизкой и очень низкой частоты. Что касается параметров иммунитета, Канефрон® Н снижает в крови уровень активных Т-лимфоцитов, но повышает уровень В-лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и общее число лейкоцитов. Кроме того, данный препарат предотвращает или способствует устранению повышения числа NK-лимфоцитов с фенотипом CD16⁺ и CD8⁺ и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, моноцитов, а также уровень IgM в сыворотке. Также он понижает

Польша «Журнал образования, здоровья и спорта». 2015;5(11):453-465. ISSN 2391-8306. DOI

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.34351>

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2811%29%3A453-465>

<https://pbn.nauka.gov.pl/works/673673>

Бывший «Журнал медицинских наук» ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Архивы 2011–2014 <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Журнал получил 5 баллов по параметрической оценке Министерства науки и высшего образования Польши. Часть Б, пункт 1089 (31.12.2014 г.).

© Автор(ы) 2015; Данная статья публикуется в открытом доступе Университетом Казимира Великого в Быдгоще, Польша, и Технологическим университетом им. Казимира Пулавского в Радоме, Польша, лицензиатами «Открытых журнальных систем» (Open Journal Systems)

Открытый доступ. Данная статья распространяется на условиях некоммерческой лицензии Творческого сообщества по установлению авторства («Creative Commons Attribution»), которая позволяет любое некоммерческое использование, распространение и копирование материала на любом носителе при условии, что автор(ы)-создатель(и) и источник указаны. Это статья открытого доступа по условиям некоммерческой лицензии «Creative Commons Attribution» (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), которая позволяет неограниченное некоммерческое использование, распространение и копирование материала на любом носителе при условии указания соответствующей ссылки на работу.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, касающихся публикации данной письменной работы.

Получено: 25.09.2015 г. Последняя редакция: 25.10.2015. Утверждено: 24.11.2015.

число Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ и число нейтрофилов, фагоцитирующих *Staphylococcus aureus*. Помимо сказанного, Канефрон® Н способствует повышению паратиреоидной активности, уровня IgG в сыворотке и бактерицидной активности нейтрофилов, фагоцитирующих *Staphylococcus aureus*, также снижает уровень мочевины и креатинина в плазме, концентрацию натрия в моче и число нейтрофилов, фагоцитирующих *Escherichia coli*.

Заключение. Включение Канефрон® Н в стандартную бальнеотерапию на курорте Трускавец способствует снижению литогенности мочи, что сопровождается снижением ВСП- и ЭЭГ-маркеров хронического стресса, а также благоприятными изменениями показателями иммунитета у пациентов с хроническим пиелонефритом и холециститом.

Ключевые слова: литогенность мочи, ЭЭГ, ВСП, иммунитет, курорт Трускавец, Канефрон® Н.

Ранее мы предварительно проанализировали связи между литогенностью мочи у пациентов с хроническим пиелонефритом и холециститом и такими показателями, как концентрация в моче и плазме электролитов и азотсодержащих метаболитов, сократительная способность желчного пузыря, ВСП, ЭЭГ и иммунитет. Была обнаружена сильная корреляция между литогенностью мочи с уровнем мочевого кислоты в плазме, а также такими показателями, как объем желчного пузыря после приема пищи, стресс-индекс Баевского, индекс вегетативного равновесия ВСП, амплитуда δ -ритма, частота α -ритма и асимметрия θ -ритма ЭЭГ, уровнем в крови В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺ и NK-лимфоцитов с фенотипом CD16⁺. Каноническая корреляция между литогенностью мочи и нейрогуморальными факторами иммунитета, по данным наших предыдущих исследований, оказалась весьма выражена: $R=0,97$ [12]. Давно известно, что бальнеотерапия на курорте Трускавец не оказывает существенного влияния на соотношение Ca/Mg в моче (показатель до терапии $1,9\pm 0,2$, показатель после терапии $1,8\pm 0,2$) [30]. Соотношение мочевого кислоты/креатинина в моче у пациентов из разных групп неоднозначно реагирует на бальнеотерапию ($0,61\pm 0,09$ и $0,43\pm 0,11$ у 6 пациентов; $0,65\pm 0,06$ и $0,42\pm 0,03$ у 36 пациентов; $0,65\pm 0,13$ и $0,23\pm 0,03$ у 15 пациентов; $0,36\pm 0,11$ и $0,63\pm 0,05$ у 5 пациентов до и после бальнеотерапии соответственно, в то время как нормальный показатель составляет $0,22\pm 0,02$) [14]. Вероятно, это связано с неоднозначным влиянием бальнеотерапии на параметры нейроэндокринно-иммунного комплекса и обмена веществ [2, 5–7, 13, 14, 16, 17, 24]. Мы обнаружили, что соотношение Ca/Mg в моче увеличилось среди 29,3% пациентов с хроническим пиелонефритом, пребывающих на курорте Трускавец. У еще 63,2% пациентов оно находится на верхнем пределе нормы или превышает его [10]. Таким образом, исследовательская работа по поиску средств, снижающих литогенность мочи, остается актуальной. Мы выбрали лекарственное средство растительного происхождения Канефрон® Н. Оно объединило в себе противовоспалительное, диуретическое, спазмолитическое, сосудорасширяющее /нефропротекторное и антибактериальное действие у детей с тубулоинтерстициальными поражениями почек [15]. Включение этого препарата в схему лечения хронического калькулезного пиелонефрита является эффективным для устранения инфекционного воспалительного процесса в почках, предотвращая возвращение симптомов пиелонефрита и повторное образование камней [29]. При использовании данного препарата наблюдалась более выраженная положительная динамика синдрома раздраженного мочевого пузыря (снижение лейкоцитурии в 3 раза, бактериурии – в 2,7 раза) и показателей периферической крови (нормализация числа лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, снижение уровня С-реактивного белка в 1,3 раза) [9]. Ка-

нефрон® Н является действенным и безопасным лекарственным средством, рекомендованным для восстановления иммунного и антиоксидантного статуса после антибиотикотерапии в активной стадии пиелонефрита, а также оно оказывает противорецидивный эффект в стадии ремиссии у пациентов с пиелонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами настоящего наблюдения стали 24 мужчины в возрасте 24–70 лет (средний возраст 50 ± 2 года), которые проходили лечение хронического пиелонефрита в сочетании с холециститом в стадии ремиссии на бальнеологическом курорте Трускавец. Стаж заболевания у всех пациентов составлял не менее 2 лет. Несмотря на наличие факторов риска развития уролитиаза, ранее, у всех из них, не обнаруживалось наличие конкрементов. Утром натощак у пациентов регистрировалась электрокардиограмма во II отведении с целью оценки показателей ВСП [1] (приборно-программный комплекс «Кардио/лаб+ВСП» производства НТЦ «ХАИ-Медика» (Харьков), а также фоновая электроэнцефалограмма в 16 монополярных отведениях (приборно-программный комплекс «НейроКом» того же производителя). Детали приведены в наших предыдущих статьях [26, 27].

Тонус и сократительная способность желчного пузыря, которые зависят от нейрогуморальных воздействий, оценивались по его объему утром натощак и через 5, 15 и 30 мин после приема внутрь холекинетики (50 мл 40% раствора ксилитола). Применялся метод эхоскопии (эхокамера «Radmir» [21]).

Фагоцитарная функция нейтрофилов оценивалась по данным об их активности (процент нейтрофилов, в которых были обнаружены микробы – фагоцитарный индекс), интенсивности (число микробов, поглощенных одним нейтрофилом – микробное число) и завершенности (процент убитых микробов – индекс киллинга) фагоцитоза музейной культуры *Staphylococcus aureus* (Американская коллекция клеточных культур, ATCC N 25423 F49) и *Escherichia coli* (O55 K59) из лабораторий гидрогеологической режимно-эксплуатационной станции г. Трускавец [8, 16].

Иммунный статус оценивался по панели I и II уровней, рекомендованной ВОЗ. Для фенотипирования популяции лимфоцитов использовались методы розеткообразования и реакции непрямого иммунофлюоресцентного связывания моноклональных антител [22] от ОАО «Сорбент» (РФ) с визуализацией под флюоресцентным микроскопом. Т-клеточный иммунитет оценивался по следующим показателям: уровни в крови «активной», устойчивой и чувствительной к теофиллину субпопуляций Т-лимфоцитов и фенотипов Т-лимфоцитов с маркерами CD3⁺ и CD4⁺ (хелперы/индукторы). Состояние киллерного звена иммунитета оценивалось по содержанию лимфоцитов с фенотипами CD3⁺ и CD8⁺ (Т-киллеров) и CD16⁺ (натуральных киллеров). Статус гуморального иммунитета оценивался по содержанию ЕАС-розеткообразующих и CD19⁺ В-лимфоцитов, а также по концентрации в сыворотке иммуноглобулинов класса G, А, М (метод радиальной иммунодиффузии) и циркулирующим иммунным комплексам (по методу преципитации с полиэтиленгликолем) с использованием стандартизованных методов, описанных в руководстве [18].

В моче, собранной на протяжении суток, определялось содержание оксалатов и азотсодержащих метаболитов (креатинин, мочевины и мочевого кислоты), а также содержание электролитов: фосфатов, хлоридов, кальция, магния, калия и натрия. Также определялись азотсодержащие метаболиты в плазме венозной крови. Использовались унифицированные методы [11].

Дополнительно регистрировалась задержка дыхания на вдохе (проба Штанге) как маркера резистентности к гипоксии [16].

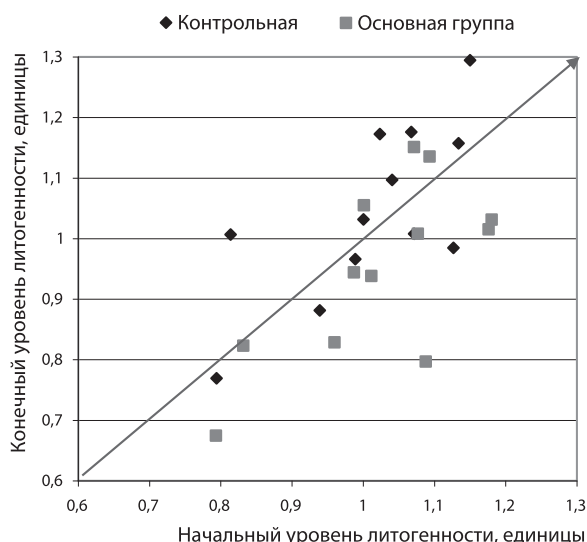


Рис. 1. Индивидуальные начальные индексы литогенности среди пациентов контрольной и экспериментальной групп

Испытание проводилось дважды – при поступлении пациента и через 10–12 дней после проведенного лечения. В зависимости от выбранной схемы терапии, все пациенты были распределены на 2 равные группы.

Основная группа (n=12) – получали стандартную бальнеотерапию (прием биоактивной воды «Нафтуся» в объеме

3 мл/кг трижды в день; прикладывание озокерита на поясничную область при температуре 45 °С на 20–30 мин через день; минеральные ванны, концентрация ионов Cl⁻, SO₄²⁻, Na⁺, Mg²⁺ 20–30 г/л, температура 36–37 °С, продолжительностью 8–10 мин через день) [16, 23, 25] + дополнительный прием препарата Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в день.

Группа сравнения (n=12) – получала только стандартную бальнеотерапию, аналогичную таковой в основной группе без применения Канефрона Н.

Результаты обрабатывались с помощью методов корреляционного, канонического и дискриминантного анализов с применением программного пакета («Statistica 5.5»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индекс литогенности (Lith) рассчитывался с применением модифицированной нами [12] формулы Тизелиуса [31]:

Lith = (оксалаты × мочевая кислота × кальций/магний × креатинин)^{0,2}.

Исходный анализ уровня литогенности мочи (рис. 1) показывает, что изменение этого параметра неоднозначно как в контрольной, так и в основной группе и он оставался стабильно повышенным (>0,8) у подавляющего большинства пациентов. Однако, как выясняется позже, дополнительный прием Канефрона® Н влиял на снижение литогенности уже через 12 сут бальнеотерапии.

Как видно из рис. 1 до лечения только 2 пациента (8,3%) имели индекс литогенности, не выходящий за пределы порога нормы – 0,8. У 1 пациента (4,16%), значение данного показателя было на уровне верхней границы нормы, а у остальных

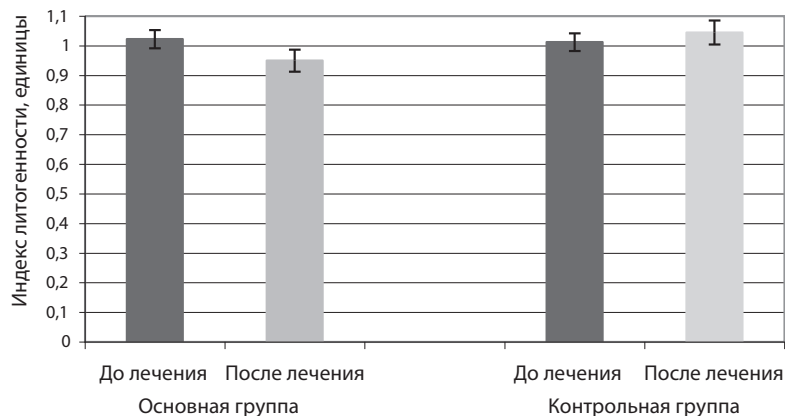


Рис. 2. Средние значения начальных и конечных индексов литогенности среди пациентов контрольной и основной групп

Изменения концентраций липолитических и литогенных веществ в моче среди пациентов основной группы и группы сравнения после лечения

Таблица 1

Группы	n		Литогенность	Креатинин, ммоль/л	Магний, ммоль/л	Оксалаты, ммоль/л	Мочевая к-та, ммоль/л	Кальций, ммоль/л
До терапии (Базальный уровень)	24	M	1,015	3,02	2,39	1,10	2,00	2,69
		m	0,024	0,15	0,11	0,13	0,12	0,29
Группа сравнения	12	M	1,045	2,80	2,16	0,61	2,14	2,81
		m	0,041	0,22	0,18	0,14	0,14	0,31
		Δ	+0,033	-0,21	-0,24	-0,49	+0,14	+0,13
		mΔ	0,029	0,23	0,21	0,22*	0,15	0,18
Основная группа	12	M	0,950	3,18	1,99	0,61	1,69	2,42
		m	0,042	0,54	0,18	0,09	0,16	0,28
		Δ	-0,073	+0,17	-0,40	-0,47	-0,31	-0,28
		mΔ	0,031**	0,20	0,22	0,18*	0,05**	0,18

Примечания: М – среднее значение; m – среднеквадратическая ошибка среднего значения; Δ – изменение среднего значения; mΔ – среднеквадратическая ошибка изменения среднего значения. Отмечены существенные изменения значений до и после бальнеотерапии* и между контрольной и экспериментальной группами*

Параметры, не зависящие от влияния стандартной бальнеотерапии, но снижающиеся под влиянием Канефрона Н

Группа/ Параметры	ССиУ, ммоль/л	СКУ, ммоль/л	ПАРС (орт.)	Акт. Т-лимф., %	Асимметрия ритмов ЭЭГ, %			Нормализованная ПСМ α-ритма (%) на участке					
					δ	θ	α	T6	O2	Fp2	F8		
До лечения	103	37,7	4,7	28,6	41,5	30,3	17,4	37,7	52,0	37,6	30,1		
Cv	0,263	0,479	0,699	0,169	0,518	0,607	0,695	0,520	0,372	0,352	0,593		
Группа сравнения	109	38,4	5,4	27,9	40,3	31,2	23,7	31,2	45,4	32,5	27,1	Z	m
(C/B-1)/Cv	0,24	0,04	0,23	-0,14	-0,05	0,05	0,52	-0,33	-0,34	-0,38	-0,17	-0,03	0,09
Основная группа	81	29,7	3,2	25,2	27,6	18,0	10,0	24,3	38,3	24,0	19,0	Z	m
(E/B-1)/Cv	-0,82	-0,44	-0,46	-0,71	-0,65	-0,67	-0,61	-0,68	-0,71	-1,02	-0,62	-0,67	0,05

(87,54%) – индекс литогенности был стабильно повышенным (в основной группе – 1,02, в группе сравнения – 1,012).

Несмотря на относительно кратковременный характер наблюдения, достоверная динамика индекса литогенности отмечена уже через 12 сут (рис. 2).

Визуальная оценка подтверждается с помощью расчетов средних значений начального и конечного индексов (рис. 2).

Анализ изменений индивидуальных составляющих формулы Тизелиуса [31] показывает, что дополнительный прием Канефрона Н снижает литогенность мочи уже через 12 сут примерно на 7%, в то время как в группе сравнения наблюдается даже некоторое увеличение уровня литогенности (примерно на 3,5% хотя, для данной группы, эти изменения не имеют статистической достоверности). Как видно из табл. 1, уменьшение уровня литогенности мочи в основной группе происходит главным образом за счет снижения концентрации мочевой кислоты и тенденции к снижению уровня кальция, который является одной из ключевых литогенных субстанций (табл. 1).

Как видно из табл. 1, по окончании курса бальнеотерапии уровень мочевой кислоты в моче снизился на 15,5%, в то время как в группе сравнения имела место обратная тенденция к ее увеличению на 7%. Со стороны концентрации кальция в основной группе также имело место снижение его концентрации на 10%, когда в группе сравнения отмечалось некоторое повышение его концентрации на 4,5%. Отличий в содержании оксалатов после лечения в группах не было, что очевидно связано с малым сроком наблюдения.

Сопутствующие изменения параметров метаболизма мочи и крови, а также ЭЭГ, ВСП и иммунитета, имеющих значение с точки зрения патогенеза камнеобразования, были сгруппированы в несколько паттернов (табл. 2–7). Изменения выражены в виде Z-показателя, который принимает в расчет вариабельность (Cv) параметров до лечения. Существенными изменениями значения Z-показателя считали 0,5 σ.

Как следует из табл. 2, снижение литогенности мочи сопровождалось также снижением в моче концентрации хлоридов и калия, повышение концентраций которых также рас-

Таблица 3

Параметры ЭЭГ, не зависящие от действия стандартной бальнеотерапии, но снижающиеся под влиянием Канефрона Н

Группа/ Параметры	Ампл. δ, мкВ	Ампл. β, мкВ	Колеб. β, Гц	Fp2- δ, %	F8- δ, %	T3- δ, %	O1- δ, %	O2- δ, %	T5- δ, %	T3- θ, %	Fp1- β, %	F4- β, %	RMSSD ВСП, мс	pNN50 ВСП, %
До лечения	13,9	12,1	1,29	20,3	29,3	26,3	18,7	19,0	21,8	10,4	31,2	26,2	29,2	9,4
Cv	0,575	0,244	0,363	0,744	0,852	0,784	0,956	0,907	1,157	0,586	0,454	0,452	0,667	1,498
Группа сравнения	16,1	12,0	1,28	23,2	26,4	29,1	19,5	19,1	23,6	8,1	36,2	30,6	35,0	12,5
(C/B-1)/Cv	0,27	-0,04	-0,03	0,19	-0,12	0,14	0,04	0,01	0,07	-0,37	0,35	0,37	0,30	0,22
Основная группа	20,6	14,0	1,57	27,2	40,3	47,6	29,2	34,9	34,7	14,2	40,5	33,5	40,1	17,7
(E/B-1)/Cv	0,84	0,62	0,59	0,46	0,44	1,03	0,59	0,92	0,51	0,63	0,65	0,61	0,56	0,59

Таблица 3

Группа/ Параметры	Тест Штанге, сек	ЕАС В-Л, %	CD19 В-Л, %	Палочкояд. нейтр., %		HRV T1, единицы	F7-θ, %	Частота θ, Гц	Колебания θ, Гц	Лейк., 10 ⁹ /л			
До лечения	58,7	23,4	23,8	2,5		10,16	7,9	6,5	0,91	5,54			
Cv	0,371	0,237	0,103	0,356		0,442	0,512	0,192	0,522	0,223			
Группа сравнения	56,0	23,5	24,0	2,3	Z	m	10,13	7,2	6,3	0,83	5,21	Z	m
(C/B-1)/Cv	-0,12	0,02	0,07	-0,24	0,07	0,05	-0,01	-0,19	-0,13	-0,16	-0,26	-0,15	0,04
Основная группа	70,7	25,9	24,9	2,9	Z	m	11,75	9,2	6,9	1,07	5,78	Z	m
(E/B-1)/Cv	0,55	0,46	0,44	0,45	0,60	0,04	0,35	0,30	0,34	0,34	0,20	0,31	0,03

Параметры, увеличение которых под действием стандартной бальнеотерапии предотвращается приемом Канефрона Н

Группа/ Параметры	ЕК _U , ммоль/ д	ЕС _U , ммоль/ д	(К/Na) ^{0,5} , единиц	Мочевина в плазме, ммоль/л	ПСМ УНЧ ВСР, %	Fp1-δ, %	F4-δ, %	T3-β, %	C3-δ, %	P3-δ, %	O2-β, %	CD16 NK-L, %	CD8 T-L, %
До лечения	80,5	224	0,56	0,32	2,04	17,5	18,7	26,9	19,0	14,91	22,98	10,5	26,3
Cv	0,482	0,306	0,239	0,287	1,571	0,639	0,739	0,537	0,605	0,741	0,552	0,212	0,145
Группа сравнения	102,8	290	0,64	0,38	4,38	25,7	31,2	35,4	25,1	23,51	30,34	12,2	28,4
(C/B-1)/Cv	0,57	0,96	0,65	0,64	0,73	0,73	0,91	0,59	0,54	0,78	0,58	0,77	0,55
Основная группа	81,0	223	0,59	0,30	2,18	15,9	19,7	20,5	19,0	18,4	22,1	9,8	24,6
(E/B-1)/Cv	0,01	-0,02	0,26	-0,20	0,05	-0,15	0,08	-0,44	0,01	0,32	-0,07	-0,33	-0,44

Продолжение табл. 4

Группа/ Параметры	IgM, г/л	Моно- циты, %			F8- β, %	O1-θ, %	C4-δ, %	Индекс стресса	АМо HRV, %	ПАРС (показатель активности регуляторных систем), единиц	Теоф.- чувств. Т-лимф., %		
До лечения	1,33	7,0			30,6	6,05	18,7	4,90	44,9	3,9	23,5		
Cv	0,240	0,254			0,569	0,775	0,598	0,160	0,280	0,695	0,218		
Группа сравнения	1,49	8,2	Z	M	39,2	8,03	23,2	5,17	48,4	4,9	25,6	Z	m
(C/B-1)/Cv	0,50	0,67	0,68	0,03	0,49	0,42	0,40	0,35	0,28	0,36	0,42	0,39	0,03
Основная группа	1,42	6,4	Z	M	31,4	6,6	16,7	4,72	40,9	2,8	20,4	Z	m
(E/B-1)/Cv	0,28	-0,33	-0,07	0,06	0,04	0,11	-0,18	-0,22	-0,32	-0,42	-0,61	-0,23	0,10

смачивается как факторы, способствующие повышению литогенности мочи и которые не изменялись под влиянием бальнеотерапии. Также, в основной группе отмечалось снижение показателя активности регуляторных систем (ПАРС) Баевского.

Кроме того, наблюдалось снижение асимметрии δ-, θ- и α-ритмов фоновой ЭЭГ и ПСМ α-ритма в правых отведени-

ях Fp2, F8, T6 и O2 одновременно (табл. 3) с повышением ВРС-маркеров тонуса блуждающего нерва (триангулярный индекс ВСР [HRV TI], RMSSD, pNN₅₀), вариабильности частоты θ- и β-ритмов, амплитуды β- и δ-ритмов, ПСМ δ-ритма на участках Fp2, F8, T3, T5, O1, O2, в-ритма в участках Fp1, F4 и повышением ПСМ θ-ритма на участках T3 и F7. Несмотря на то, что для ЭЭГ, в настоящее время, не сущес-

Таблица 5

Параметры, уменьшение которых под действием бальнеотерапии предотвращается применением препарата Канефрон® Н

Группа/ Параметры	PS ОНЧ ВРС, %	Индекс α-ритма, %	F4-α, %	C3-α, %	P3-α, %	T6-θ, %	O-лимфо- циты, %	Микробное число для S. aureus		
До лечения	41,16	62,5	43,1	45,3	52,69	8,4	38,3	64,0		
Cv	0,468	0,427	0,420	0,409	0,359	0,549	0,150	0,135		
Группа сравнения	31,44	44,6	29,1	35,6	42,63	4,8	35,3	59,2	Z	m
(C/B-1)/Cv	-0,50	-0,67	-0,77	-0,53	-0,53	-0,79	-0,52	-0,56	-0,61	0,04
Основная группа	42,08	63,3	34,4	42,9	52,3	7,9	40,5	61,4	Z	m
(E/B-1)/Cv	0,05	0,03	-0,48	-0,13	-0,02	-0,10	0,38	-0,30	-0,07	0,09

Продолжение табл. 5

Группа/ Параметры	C4-α, %	F8-θ, %	T3-α, %	T4-θ, %	P4-θ, %	F4-θ, %	Fp2-θ, %	F3-α, %	CD4 T-L, %		
До лечения	44,1	10,0	36,5	10,9	8,81	12,0	10,0	41,4	24,9		
Cv	0,381	0,596	0,554	0,783	0,688	0,886	1,041	0,511	0,118		
Группа сравнения	36,0	7,3	27,3	7,2	6,77	9,0	6,5	32,1	24,1	Z	m
(C/B-1)/Cv	-0,48	-0,45	-0,45	-0,44	-0,34	-0,28	-0,33	-0,44	-0,28	-0,39	0,03
Основная группа	41,1	9,3	34,4	9,2	8,8	12,4	8,7	37,2	25,1	Z	m
(E/B-1)/Cv	-0,18	-0,12	-0,10	-0,20	0,00	0,04	-0,13	-0,20	0,08	-0,09	0,04

Параметры, повышение или уменьшение которых под действием стандартной бальнеотерапии усиливается приемом препарата Канефрон® Н

Группа/ Параметры	F3-β, %	РТА = (P/Ca) ^{0,5}	IgG, г/л	К-во нейтрофилов, фагоцит. <i>S. aureus</i> , 10 ⁹ /л			Мочевина в плазме, ммоль/л	Креатинин в плазме, ммоль/л	Na в моче, ммоль/л	Микробное число для <i>E. coli</i>		
До	20,7	2,00	12,6	92,3			7,09	100,7	119,7	64,4		
Текущее значение, Cv	0,388	0,246	0,282	0,301			0,177	0,127	0,330	0,089		
Группа сравнения	26,9	2,37	14,3	104,3	Z	m	6,21	88,73	101,0	60,0	Z	m
(C/B-1)/Cv	0,78	0,74	0,49	0,43	0,61	0,09	-0,71	-0,93	-0,47	-0,77	-0,72	0,10
Основная группа	31,0	2,56	15,8	115,8	Z	m	5,73	85,53	90,0	57,7	Z	m
(E/B-1)/Cv	1,30	1,13	0,90	0,84	1,04	0,10	-1,09	-1,18	-0,75	-1,18	-1,05	0,10

твует жестких (справочных) значений нормы, указанные изменения в основной группе также можно трактовать как благоприятные с точки зрения уменьшения риска развития уролитиаза.

Кроме того, терапия Канефроном Н предотвращает или устраняет повышение уровня мочевой кислоты в плазме и соотношение K/Na в моче, которое является маркером минералокортикоидной активности, симпатического тонуса, стресс-индекса Баевского и ПСМ ультранизкочастотной компоненты ВСП (табл. 4).

Таким образом, снижение литогенности сопровождалось, в свою очередь, ваготоническим сдвигом симпато-вагального баланса с модулированием параметров ЭЭГ [26, 27]. Это согласуется с данными о влиянии стресса на литогенность мочи [3, 4], а также позволяет сделать предположение о положительном влиянии терапии Канефроном Н на уровень стресса у данной категории пациентов [7, 16, 23].

Что касается параметров иммунитета, терапия Канефроном Н приводила к снижению в крови уровня активных Т-лимфоцитов, но при этом повышался уровень В-лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и общее число лейкоцитов. Кроме того, данный препарат предотвращает или способствует устранению повышения числа NK-лимфоцитов с фенотипом CD16+ и CD8+ и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, моноцитов и уровня IgM в сыворотке. Также он понижает число Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+ и число нейтрофилов, фагоцитирующих *Staphylococcus aureus* (табл. 5). По всей видимости, обнаруженные иммуномодуляции имели нейрогенную природу [17, 23, 28].

Таким образом, применение Канефрона Н уменьшает отрицательное влияние стандартной бальнеотерапии (повышение уровня мочевой кислоты и симпатического тонуса). Кро-

ме того, сдвиги в состоянии иммунной реактивности, отмечаемые в основной группе и имеющие отношение к воспалительной реакции, также можно расценивать как положительные с точки зрения предупреждения развития уролитиаза у пациентов с хроническим пиелонефритом.

Кроме того, Канефрон® Н способствует повышению соотношения P/Ca как маркера активности паратиреоидного гормона, уровня IgG в сыворотке и бактерицидной активности нейтрофилов, фагоцитирующих *Staphylococcus aureus*, также снижал уровень мочевины и креатинина в плазме, концентрацию натрия в моче и число нейтрофилов, фагоцитирующих *Escherichia coli*. (табл. 6). Мы интерпретируем эти иммуномодуляции как имеющие нейрогенную, эндокринную и метаболическую природу и являющиеся полезными для предотвращения повторного развития признаков воспаления в почках и желчном пузыре.

В конечном итоге, целый ряд показателей мочи, холекинеза, иммунитета, ЭЭГ и ВСП не изменялись при применении испытуемого препарата (табл. 7).

Процедура дискриминантного анализа (метод последовательных ступеней) выявляет среди зафиксированных те показатели, по которым пациенты до и после лечения двумя разными схемами существенно отличались. Идентификация выявила 23 параметра, включая 9 **нейрогенной** природы, 4 – **иммунной**, 4 – **мочевой**, 2 – **холикинетической** и 2 – **метаболической** природы.

Сведения об этих избранных показателях были собраны в два канонических корня (76% в корне 1 и 24% – в корне 2). Это отражает **обратную** зависимость 7 параметров, в то время как для остальных 7 параметров – **прямую** зависимость. С другой стороны, меньший корень имеет **обратную** зависимость с 7 параметрами, а **прямую** – только с двумя (табл. 8).

Таблица 7

Параметры, на повышение или понижение которых под влиянием стандартной бальнеотерапии Канефрон® Н не влияет

Группа/ Параметры	Част. α, Пц	СТА = (Ca · P) ^{0,5}	Индекс киллинга <i>St. aig.</i> , %			GF (гломерулярная фильтрация), мл/мин	Диурез, л/сут	СРУ, ммоль/л	ЕРУ, ммоль/д	Мочевина ммоль/д	Килл. <i>E. coli</i> , %	Эоз. %		
До	10,3	10,4	46,7			96	2,19	9,4	20,5	682	44,6	2,5		
Текущее значение, Cv	0,073	0,261	0,126			0,297	0,212	0,230	0,289	0,260	0,160	0,528		
Группа сравнения	10,8	17,2	58,6	Z	m	112	2,69	15,3	40,8	783	53,3	3,2	Z	m
(C/B-1)/Cv	0,76	2,49	2,03	1,76	0,52	0,56	1,07	2,74	3,43	0,57	1,21	0,52	1,44	0,44
Основная Группа	10,6	16,0	56,7	Z	m	110	2,71	15,0	40,5	769	51,6	3,2	Z	m
(E/B-1)/Cv	0,41	2,07	1,71	1,39	0,50	0,51	1,11	2,62	3,37	0,50	0,97	0,47	1,36	0,44

Группа/ Параметры	Fr 1-α, %	HЧ/ВЧ BPC	IC BPC	Лимфо- циты, %	Объем желчного пузыря								
					V ₀ , мл	V ₅ , мл	V ₁₅ , мл	V ₃₀ , мл	V ₅ , %	V ₁₅ , %	V ₃₀ , %		
До	41,3	4,16	8,75	37,2	48,9	47,8	40,43	35,1	97,5	81,3	69,7		
Текущее значение, Cv	0,366	1,110	0,960	0,175	0,307	0,317	0,378	0,418	0,019	0,098	0,135		
Группа сравнения	31,0	2,70	4,87	33,4	41,38	39,47	30,50	22,68	95,24	73,45	54,36	Z	m
(C/B-1)/Cv	-0,68	-0,32	-0,46	-0,58	-0,50	-0,55	-0,65	-0,85	-1,22	-0,99	-1,63	-0,77	0,12
Основная группа	34,0	2,00	4,79	34,6	41,70	39,90	31,37	22,17	95,47	74,46	52,53	Z	m
(E/B-1)/Cv	-0,48	-0,47	-0,47	-0,40	-0,48	-0,52	-0,59	-0,88	-1,10	-0,87	-1,83	-0,74	0,13

Таблица 8

Факторная структура матрицы. Корреляция между переменными и каноническими корнями и средние значения канонических переменных

Переменные, включенные в текущую модель	Корень 1	Корень 2	Базовый уровень	Группа	Основная группа
Желчный пузырь PPV ₃₀ , %	-0,22	0,04	69,7	54,4	52,5
Креатининемия, мкмоль/л	-0,15	0,02	101	89	85
Микробное число для E. coli	-0,10	0,00	64,4	60,0	57,7
Желчный пузырь PPV ₁₅ , мл	-0,08	0,04	40,4	30,5	31,4
(ОНЧ+HЧ)/ВЧ BPC	-0,07	0,04	8,8	4,9	4,8
HЧ/ВЧ BPC	-0,06	0,01	4,2	2,7	2,0
Микробное число для S. aureus	-0,04	0,05	64,0	59,2	61,4
Диурез, л/сутки	0,19	-0,10	2,19	2,69	2,71
Фосфатурия, ммоль/л	0,17	-0,10	9,4	15,3	15,0
Индекс киллинга для S. aureus, %	0,17	-0,09	46,7	58,6	56,7
Уровень IgG в сыворотке, г/л	0,11	0,02	12,6	14,3	15,8
Бактерицидность для S. aureus, 10 ⁹ /л	0,07	0,02	92	104	116
ПЭС F3-β, %	0,07	-0,01	20,7	26,9	31,0
Клубочковая фильтрация, мл/мин	0,05	-0,02	96	112	110
Урикемия, ммоль/л	-0,01	-0,19	0,32	0,38	0,30
Теофиллин-чувствительные Т-лимфоциты, %	-0,05	-0,17	23,5	25,6	20,4
Хлоридурия, ммоль/л	-0,06	-0,13	103	109	81
Показатель активности регуляторных систем	-0,03	-0,12	3,9	4,9	2,8
PS УHЧ BPC, %	0,03	-0,10	2,0	4,4	2,2
ПЭС C4-δ, %	0,00	-0,07	18,7	23,2	16,7
ПЭС F8-β, %	0,02	-0,07	30,6	39,2	31,4
PS ОHЧ BPC, %	-0,01	0,10	41,2	31,4	42,1
Частота θ-ритма, Гц	0,02	0,06	6,5	6,3	6,9
	Корни	Средние значения канонических переменных			
	1	-3,4	+1,7	+4,7	
	2	+0,6	-3,2	+2,0	

Расчет по индивидуальным значениям корня позволяет видеть положение каждого пациента, а также всей его группы (рис. 3) в двухмерном информационном пространстве.

Таким образом, Канефрон® Н потенцирует благоприятные эффекты бальнеотерапии на параметры, информация о которых собрана в первом радикале и предотвращает неблагоприятные эффекты на параметры, сконденсированные во втором радикале. Более наглядно динамика показателей у каждого пациента представлена на рис. 4.

Разделения границ вдоль оси первого корня отражают уменьшение или увеличение 14 начальных параметров пациентов после стандартной бальнеотерапии и потенцирование изменений в связи с дополнительным использованием препарата Канефрон® Н.

С другой стороны, перекрытие зон в исходном состоянии и после комбинированного лечения по оси второго корня отображает предупреждение или устранение препаратом Канефрон® Н отклонений исходных показателей от заданных стандартов при бальнеотерапии.

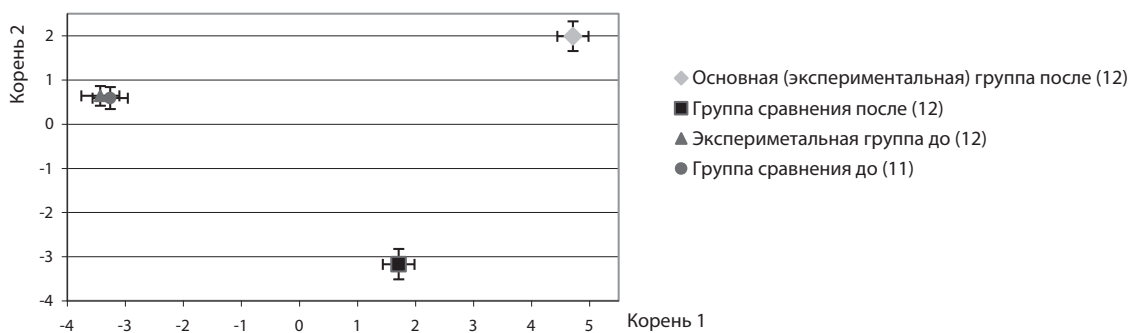


Рис. 3. Индивидуальные нестандартизованные канонические показатели до (В) и после терапии в группе сравнения (С) и основной / экспериментальной (Е) группах

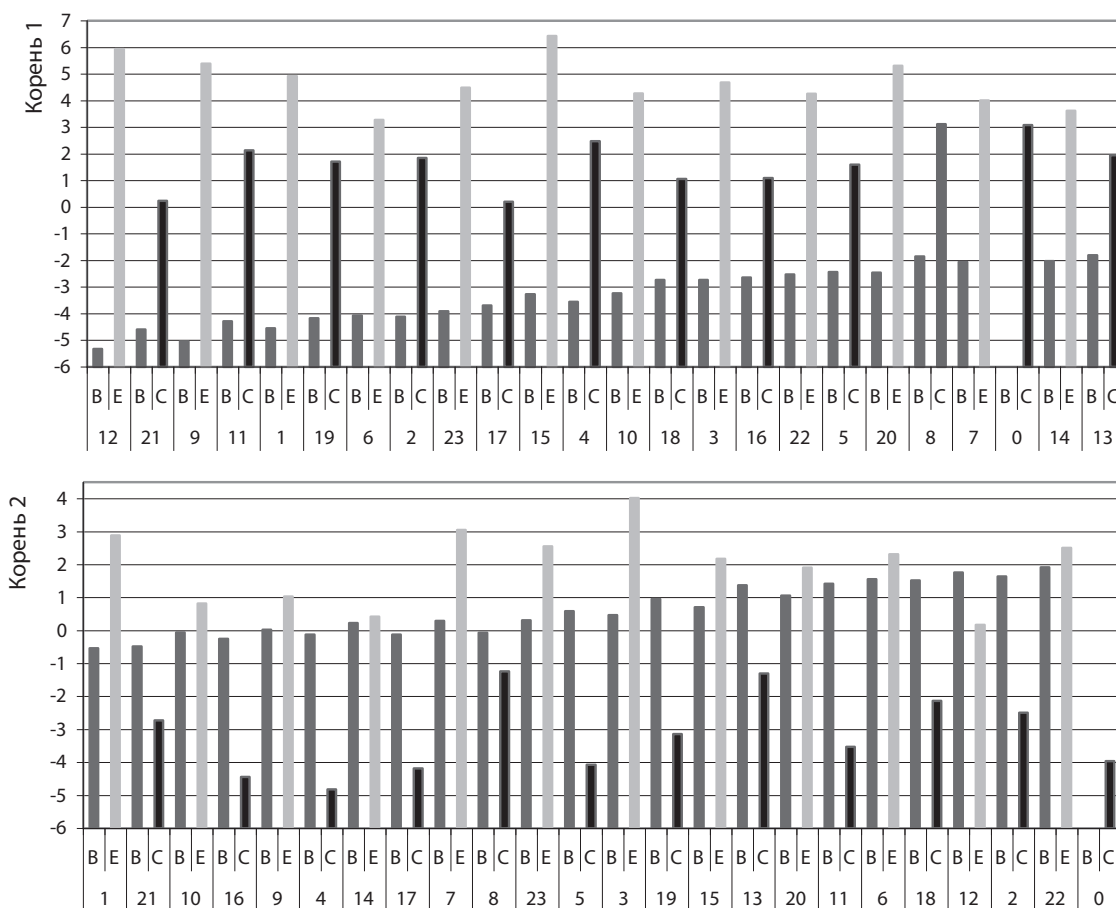


Рис. 4. Индивидуальные нестандартизованные канонические показатели до и после терапии в контрольной и экспериментальной группах

В (Baseline) – исходный уровень; Е (экспериментальная) – основная группа; С (Control) – группа сравнения

Индивидуальные эффекты стандартной и комбинированной терапии на нейроэндокринный и иммунный комплекс и метаболизм приведены на рис. 4.

Оценивая полученные нами данные 12-дневного наблюдения за пациентами с хроническим пиелонефритом, получающими бальнеотерапию с Канефроном Н (или без), мы наблюдали ряд позитивных изменений со стороны литогенности мочи и других факторов камнеобразования, которые индуцируются или потенцируются дополнительным применением Канефрона Н. Кроме того, применение Канефрона Н позволяло предотвратить ряд неблагоприятных эффектов стандартной бальнеотерапии.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом пиелонефрите, даже без наличия конкрементов в мочевых путях, отмечается повышение уровня литогенности мочи у большинства пациентов, что является серьезным фактором риска развития уrolитиаза в будущем.

2. Помимо литогенных сдвигов в биохимическом составе мочи, формированию конкрементов в мочевых путях также способствует активация симпатического отдела ВНС и иммунологические сдвиги, способствующие поддержанию воспаления (как фактору камнеобразования).

3. Применение стандартной бальнео и физиотерапии в течение 12 дней не приводит к существенному изменению характеристик литогенности мочи, а по некоторым параметрам (повышение концентрации МК, симпатического отдела ВНС и др.) происходит ухудшение.

4. Включение в схему физио и бальнеотерапии фитопрепарата Канефрон® Н приводит к некоторому снижению уровня литогенности мочи (на 7%) уже на 12-е сутки за счет

уменьшения концентрации кристаллообразующих субстанций: кальция и мочевой кислоты. При этом, применение препарата Канефрон® Н способствует нивелированию негативных сдвигов в некоторых параметрах, провоцируемых бальнеотерапией.

5. Для более детального изучения потенциала Канефрона Н в отношении коррекции литогенных свойств мочи, требуется более долгосрочное наблюдение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001; С. 106–127.
- Barylyak LG, Kruhlyi YuZ, Zukow W, Yanchiy OR, Popovych IL. Indicators, distinctive for women with different ovarian status and different responses streslimiting effect of bioactive water Naftussya spa Truskavets'. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(3): 247–258.
- Brundig P, Berg W, Schneider HJ. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. I. Der Einfluss von Stress auf lithogene Harnsubstanzen. Urol. Int. 1981; 36(4): 199–207.
- Brundig P, Berg W, Schneider HJ. Stress und Harnsteinbildungsrisiko. II. Der Einfluss von Stress auf litholytische Harnsubstanzen. Urol. Int. 1981; 36(4): 265–273.
- Chebanenko OI, Chebanenko LO, Popovych IL. Multivariate Balneoeffects of Factors of Spa Truskavets' and Forecasting [in Ukrainian]. Kyiv: UNESCO-SOCIO. 2012. – 496 p.
- Chebanenko OI, Flyunt IS, Popovych IL, Balanovs'kyi VP, Lakhin PV. Water Naftussya and Water-Salt Exchange [in Ukrainian]. Kyiv: Naukova dumka. 1997. – 141 p.
- Chebanenko OI, Popovych IL, Chebanenko LO. Adaptogenic Essence of Balneotherapy [in Ukrainian]. Kyiv: UNESCO-SOCIO. 2013. – 380 p.
- Douglas SD, Quie PG. Investigation of Phagocytes in Disease. Churchill. 1981. – 110 p.
- Dudnyk VM, Zvenyhorods'ka HYU. Experience with Phitopreparation «Canephron N» acute uncomplicated pyelonephritis in children [in Ukrainian]. Contemporary pediatrics. 2012; 4(44): 1–4.
- Flyunt VR, Flyunt IS, Barylyak LG, Piskov GG, Yanchiy OR. Links of urine Ca/Mg coefficient of Lithogenicity of some parameters of electrolyte exchange in patients spa Truskavets' [in Ukrainian]. Medical Hydrology and Rehabilitation. 2013; 11(3): 43–49.
- Goryachkovskiy AM. Clinical Biochemistry [in Russian]. Odesa: Astroprint. 1998. 608 p.
- Hrinchenko BV, Snihur OV, Flyunt VR, Zukow W. Relationships between urina lithogenicity and neuro-humoral immune factors in patients with chronic pyelonephrite and cholecystite. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(5): 44–51.
- Ivassivka SV, Popovych IL, Aksentychuk BI, Bilas VR. Nature of Balneofactors Water Naftussya and the Essence its therapeutic and preventive Action [in Ukrainian]. Truskavets': Truskavets'kurort. 1999; 125 p.
- Ivassivka SV, Popovych IL, Aksentychuk BI, Flyunt IS. Physiological Activity of Uric Acid and its Role in the mechanism of action of Water Naftussya [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2004. 163 p.
- Kaladze NN, Slobodyan Yel. Pathogenetically oriented method for optimizing rehabilitation treatment of children with chronic pyelonephritis [in Russian]. Contemporary pediatrics. 2012; 2(42): 1-6.
- Kostyuk PG, Popovych IL, Ivassivka SV (editors). Chornobyl', Adaptive and Defensive Systems, Rehabilitation [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2006. 348 p.
- Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Gozhenko OA, Gozhenko AI, Barylyak LG, Popovych IL. Bioactive Water Naftussya and Neuroendocrine-Immune Complex [in Ukrainian]. Kyiv: UNESCO-SOCIO. 2015. 349 p.
- Lapovets' LYe, Lutsyk BD. Handbook of Laboratory Immunology [in Ukrainian]. L'viv. 2002. 173 p.
- Lavrenchuk OV, Korol' LV, Driyans'ka VE., Bagdasarova IV. Phytoprohylaxis recurrence of pyelonephritis in children [in Ukrainian]. Contemporary pediatrics. 2013; 2(50): 20.
- Lukovych YuS, Popovych AI, Kovbasnyuk MM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Popovych IL. Neuroendocrine-immune accompaniment of diuretic effect of balneotherapy on spa Truskavets' [in Ukrainian]. Pochki. Nyrky. 2015; 2(12): 7-14.
- Marfiyan OM, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovbasnyuk MM, Yavors'kyi OV, Zukow W, Popovych IL. Neuroendocrine-immune and metabolic accompaniments of cholecystokinetic effects of balneotherapy on spa Truskavets'. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(5): 21-30.
- Pinchuk VG, Gluzman DF. Immunocytochemistry and Monoclonal Antibodies in Oncohematology [in Russian]. Kyiv: Naukova dumka. 1990. 230 p.
- Popovych IL. Stresslimiting Adaptogene Mechanism of Biological and Curative Activity of Water Naftussya [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2011. 300 p.
- Popovych IL, Barylyak LG. Influence of course using of bioactive water Naftussya on stress level at women with endocrine and gynecological pathology [in Ukrainian]. Medical Hydrology and Rehabilitation. 2009; 7(3): 100-118.
- Popovych IL, Flyunt IS, Alyeksyyev OI, Barylyak LG, Bilas VR. Sanogenetic Principles of Rehabilitation on Spa Truskavets' Urological Patients Chornobyl' Cohort [in Ukrainian]. Kyiv: Computerpress. 2003. 192 p.
- Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn TA, Lukovych YuS, Barylyak LG. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. Neurophysiology. 2014; 46(2): 139-148.
- Popovych IL, Lukovych YuS, Korolyshyn TA, Barylyak LG, Kovalska LB, Zukow W. Relationship between the parameters heart rate variability and background EEG activity in healthy men. Journal of Health Sciences. 2013; 3(4): 217-240.
- Popovych IL, Vis'tak (Markevych) HI, Humege MD, Ruzhylo SV. Vegetotropic Effects of Bioactive Water Naftussya and their Neuroendocrine-Immune, Metabolic and Hemodynamic Accompaniments [in Ukrainian]. Kyiv: UNESCO-SOCIO. 2014. 163 p.
- Sarychev LP, Sarychev YaV. The therapeutic potential of modern herbal medicine chronic calculous pyelonephritis in elderly and senile patients under long-term use [in Russian]. Men's Health. 2014; 4(51): 14–17.
- Stetsenko HI, Beyda PA, Perchenko VP, Loyik IV, Flyunt IS, Yatsyuk VM. Resort Rehabilitation Victims of Chornobyl'ian Accident [in Ukrainian].- Kyiv: Zdorovya. 1999. 45–57.
- Tiselius H.S. A biochemical basis for grouping of patients with urolithiasis. Europ. Urol. 1978; 4: 241–249.