

ВПЛИВ СУЛЬФІДНОЇ БАЛЬНЕОТЕРАПІЇ НА МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ТА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

©І. Р. Мисула, Т. Г. Бакалюк, А. О. Голяченко, І. М. Салайда, Л. В. Левицька, В. Б. Коваль, О. М. Лавріненко

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"

РЕЗЮМЕ. У статті показані особливості метаболізму оксиду азоту та цитокінового статусу у хворих на остеоартроз при застосуванні сульфідної бальнеотерапії. Реабілітаційний комплекс з включенням сірководневих ванн дозволяє покращити метаболічні процеси в кістковій тканині і зменшити прояви остеоартрозу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, оксид азоту, цитокіни, сульфідна бальнеотерапія.

Вступ. Остеоартроз (ОА) – найпоширеніша форма суглобової патології. В структурі захворювань кістково-м'язової системи частка ОА складає 32 % [1]. ОА – патологія з досить складним патогенезом, за участю різних медіаторів, які призводять до імунологічних порушень з розвитком запалення і деструкції хрящової тканини, а також до змін субхондральної кістки [2]. Останні дослідження показали, що між кістковою та хрящовою тканинами існують загальні та залежні механізми взаємодії [3]. У патогенезі ОА велика роль належить імунним порушенням, зокрема ролі прозапальних цитокінів, які активують катаболічні процеси не тільки в хрящовій тканині, а й в субхондральній кістці та інших структурах суглоба. Дані літератури свідчать, що інтерлейкін 1 β (IL-1 β) і, можливо туморнекротизуючий фактор-альфа (ФНП- α) – головні медіатори деструкції суглобових тканин при ОА [4], також прозапальні цитокіни сприяють дозріванню та активації остеобластів і підвищенню кісткової резорбції [5]. Встановлена роль оксиду азоту (NO) в патогенезі ОА [6], а саме одна з ізоформ NO-синтази – індукцибельна NO-синтаза (iNOS), яка відіграє важливу роль у реалізації фагоцитозу і запалення та може привести безпосередньо до патологічних змін у суглобах. В хондроцитах iNOS індукується цитокінами, особливо IL-1 β і ФНП- α , стимулюючи власне вироблення, що призводить до прогресуючого руйнування суглобового хряща. Катаболічна дія IL-1 проявляється в його здатності стимулювати вироблення хондроцитами і синовіоцитами оксиду азоту, здатного пошкоджувати позаклітинний матрикс. Крім того, NO, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора IL-1 (IL-1AP), сам активує IL-1. Вищевикладене свідчить про різноманіття патофізіологічного впливу прозапальних цитокінів та оксиду азоту на катаболізм хряща, субхондральної кістки [7]. Тому вивчення рівня оксиду азоту та цитокінового профілю сироватки крові у хворих ОА для оцінки деструктивних змін суглобового хряща та ефективності лікування є актуальним.

Останнім часом популярність лікування природними факторами знову зростає. Це пов'язано

і з його високою ефективністю, і з малим ризиком розвитку побічних ефектів. Доцільність включення сірководневої бальнеотерапії в лікувальний комплекс при ОА практично не викликає сумнівів. За роки використання сірководневої бальнеотерапії в санаторно-курортному лікуванні хворих з різними захворюваннями дано наукове обґрунтування методології її проведення. Визначено періодичність, кратність, тривалість, сезонність, сумісність, а також концентрацію сірководню в мінеральній воді [8]. Однак незважаючи на багаторічне її використання в клінічній практиці, перспективним є вивчення дії сульфідних бальнеотерапевтичних процедур на патогенез запального процесу у хворих з остеоартрозом з позиції порушення цитокінового статусу та метаболізму оксиду азоту.

Мета роботи – дослідити стан прозапальних цитокінів та стабільних метаболітів оксиду азоту (NO₂; NO₃) у хворих на остеоартроз на санаторно-курортному етапі реабілітації при застосуванні сульфідної бальнеотерапії.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилось 58 пацієнтів з ОА колінних суглобів, з них жінок було 49 (84,5 %), чоловіків – 9 (15,5 %). Середній вік склав 58,6 \pm 6,3 р. Тривалість захворювання становила від 2 до 17 років (в середньому 6,1 \pm 3,7 років). Рентгенологічна стадія ОА встановлювалася за класифікацією Kellgren J. N. і Lawrence J. S. (I ст. – 12 хворих, II ст. – 38, III ст. – 8). Всі пацієнти знаходились на санаторно-курортному етапі реабілітації. Методом рандомізації пацієнти були поділені на дві групи. Відсутньої різниці за основними вихідними клініко-функціональними показниками між групами не спостерігалось. Контрольну групу склали 10 пацієнтів того ж віку без суглобової патології. Лікувальний комплекс санаторно-курортного етапу реабілітації в двох групах включав: заняття лікувальною гімнастикою, інтерференц-терапію на уражені суглоби, аплікацію голубої глини, пневмомасаж. Схема лікування між досліджуваними групами відрізнялася застосуванням бальнеофакторів: в I групі засто-

совували сірководневі ванни, концентрацією 80 мг/л, тривалістю 15 хвилин при температурі води 36–37°C, на курс 8 процедур через день; в II групі – хлоридно-натрієві ванни концентрацією 25 г/л, тривалістю 15 хвилин при температурі води 36–37°C, на курс 8 процедур через день. Перед початком призначених процедур та після отриманого курсу лікування пацієнтам було проведено комплексне клінічне та лабораторне дослідження.

Для оцінки ступеня вираженості больового синдрому в суглобах була використана візуальна аналогова шкала (ВАШ), а для характеристики функціональних порушень – анкета для визначення альгофункціонального індексу Lequesne та опитувальник Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) [1]. Оскільки середня тривалість життя оксиду азоту в організмі людини становить декілька секунд, оксид азоту, який не взяв участі в хімічних реакціях, швидко окиснюється до неактивних сполук – нітритів та нітратів. Тому в сироватці крові визначали рівень стабільних NO-метаболітів – нітритів (NO₂) та нітратів (NO₃) в мкмоль/л, які використовували для непрямого визначення NO в сироватці крові і слугували методом оцінки інтенсивності синтезу цієї сполуки. Користувались набором Total NO/ Nitrate Assay ЗАТ «БиоХимМак», який має 2 аналітичні опції: вимірювання ендогенного та загального нітриту. Для отримання концентрації нітрату віднімали концентрацію ендогенного нітриту від значення загального нітриту. Також було проведено визначення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ФНП-α у пг/мл в сироватці крові методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням тест-наборів ТОВ «УкрмедДон».

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програму «Statistica – 6,0».

Результати й обговорення. Проаналізувавши дані клінічних та лабораторних досліджень у пацієнтів з ОА в залежності від клініко-рентгенологічної стадії захворювання отримали наступні результати:

Вміст в крові ІЛ-1β поступово зростав від I до III стадії хвороби (від 19,87±0,36 до 71,06±0,35 пг/мл, контроль 5,50±0,84), показники стабільних NO-метаболітів також мали тенденцію до збільшення і залежали від стадії ОА. Таким чином із збільшенням явищ деградації хрящової тканини у хворих на ОА відбувається гіперпродукція ІЛ-1β та рівня стабільних NO-метаболітів. ФНП-α при I та II ст. порівняно із контрольною групою, не змінився, адже цей цитокін є прозапальним і відіграє важливу роль у патогенезі тканинного походження, пов'язаного із стимуляцією росту пухлин.

Динаміку клініко-лабораторних показників в процесі санаторно-курортного лікування наведено в таблиці 1. У хворих на ОА після застосування лікувального комплексу із включенням сірководневих ванн спостерігалась статистично значуща позитивна динаміка: більш виражене зменшення больового синдрому та підвищення функціональної активності пацієнтів. В I групі показник ІЛ-1β суттєво знижувався під впливом лікувального комплексу із включенням сірководневих ванн, у пацієнок II групи не спостерігалось достовірного зниження ІЛ-1β в сироватці крові. Такою ж була динаміка стабільних NO-метаболітів.

Таблиця. 1. Динаміка клініко-лабораторних показників в процесі санаторно-курортного лікування

Показники	Контрольна група (n=10)	I група (n=30)	II група (n=28)
Індекс Lequesne (бали)		7,2±0,6 3,8±0,3*	7,4±0,2 4,5±0,6
Індекс WOMAC (бали)		3,89±0,76 1,32±0,91*	4,12±0,34 2,43±0,75
Біль в суглобах за ВАШ (мм)		56,8±1,2 21,5±1,6*	54,6±1,8 26,3±1,7
Ендогенний нітрит (мколь/л)	28,6±3,4	65,7±19,8 37,4±8,7*	62,5±16,4 48,2±12,3
Загальний нітрит (мколь/л)	62,2±9,3	212,9±59,5 87,5±11,1*	197,6±51,2 112,7±32,2
Нітрат (мколь/л)	26,6±4,2	156,6±50,3 68,9±24,5*	148,3±42,9 92,2±29,3
ІЛ-1b пг/мл	5,50±0,84	56,02±3,6 34,11±2,3*	51,09±4,2 45,07±3,4
TNFα пг/мл	10,23±0,34	14,48±1,89 13,64±0,73	15,25±1,05 14,32±1,01

Примітка. В числівнику – показники до лікування, в знаменнику – після.

*Різниця статистично значуща (p<0,05).

Висновки. Підвищення рівня ІЛ-1в та стабільних NO-метаболітів у пацієнтів з ОА асоціюється із посиленням катаболічних процесів в хрящі та субхондральній кістці. Оскільки у патогенезі остеоартрозу значне місце належить низькоінтенсивному системному запаленню, в тому числі продукції прозапальних цитокінів, визначення цитокінового профілю та рівень стабіль-

них NO-метаболітів сироватки крові хворих на різних стадіях остеоартрозу дозволяє оцінити ступінь деградації хрящової тканини та ефективність реабілітаційних комплексів. Лікування з використанням сульфідної бальнеотерапії дозволяє загальмувати прогресуючу деструкцію суглобового хряща і зменшити прояви остеоартрозу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Остеоартроз: практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К. : Морисон, 2005. – 601 с.
2. Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis / H. Blain, P. Chavassieux, N. Portero-Muzy, F. Bonnel // Bone. – 2008. – № 43(5). – P. 862–868.
3. Rchette P. What is New on Osteoarthritis Front? / P. Rchette, T. Funk-Brentano // Eur. Musculoskeletal Rev. – 2010. – № 5(2). – P. 8–10.
4. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. A double blind, placebo-controlled trial / J. M. Palletier, M. Yaron, B. Haraoui [et al.] // Arthritis Rheum. – 2000. – №43. – P. 2339–2348.

5. Raisz L. G. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis / L. G. Raisz // N. Engl. J. Med. – 1988. – P. 818–828.
6. Rob J. Van'T Hof Ralston Nitric oxide and bone / J. Rob Van'T Hof, H. Stuart // Immunology. – 2001. – Vol.103. – P. 255–261.
7. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra syntesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritis cartilage degradation / J. P. Pelletier, F. Mineau, P. Ranger [et al.] // Osteo Cart. – 1996. – № 4. – P. 77–84.
8. Терешина Л. Г. Анализ переносимости бальнеотерапии при остеоартрозе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры – 2002. – № 4. – С. 48–49.

INFLUENCE OF SULFIDE BALNEOTHERAPY ON THE METABOLISM OF NITRIC OXIDE AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

©I. R. Mysula, T. H. Bakalyuk, A. O. Holyachenko, I. M. Salayda, L. V. Levytska, V. B. Koval, O. M. Lavrinenko

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"

SUMMARY. The article shows the peculiarities of nitric oxide metabolism and cytokine status in patients with osteoarthritis in the application of sulfide balneotherapy. Rehabilitation complex with the inclusion of hydrogen sulfide baths can improve metabolic processes in bone tissue and reduce signs of osteoarthritis.

KEY WORDS: osteoarthritis, nitric oxide, cytokine, sulphide balneotherapy.