

Утицај балнеотерапије на реактанте акутне фазе запаљења у анкилозирајућем спондилитису

Бојана Стаменковић¹, Александра Станковић¹, Јован Недовић¹, Соња Стојановић¹, Александар Димић¹, Драган Ђорђевић¹, Мила Бојановић²

¹Институт за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних болести „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија;

²ОРЛ клиника, Клинички центар, Ниш, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анкилозирајући спондилитис је хронична запаљењска болест која захвата сакроилијачне зглобове, кичмени стуб и периферне зглобове. У комплексном лечењу значајну улогу, поред медикаментне, имају физикална и балнеотерапија.

Циљ рада Циљ рада је био да се испитају концентрације протеина акутне фазе С-реактивног протеина (CRP), $\alpha 1$ киселог гликопротеина ($\alpha 1$ КГП) и церулоплазмина (ЦП) у серуму, као и брзина седиментације еритроцита (СЕ) пре и после примене балнеотерапије код болесника с анкилозирајућим спондилитисом.

Методе рада Испитивање је обухватило 50 болесника с анкилозирајућим спондилитисом, према измењеним њујоршким критеријумима, просечне старости од 43 године, који су у просеку 14 дана лечени на Клиници за реуматологију Института „Нишка Бања“. Сви болесници подвргнути су медикаментном лечењу и балнеотерапији (радиоактивна олигоминерална купка, пелоид, масажа, кинезитерапија); мерене су концентрације CRP, $\alpha 1$ КГП, ЦП и СЕ у серуму пре и после балнеотерапије. За одређивање протеина у серуму коришћене су оригиналне плоче NOR-Partigen® (Boehringer). СЕ је одређивана према методи Вестергрена (Westergren). Балнеотерапија је дозирана индивидуално, интензивно или поштедно, према стадијуму и фази активности анкилозирајућег спондилитиса.

Резултати После дозиране балнеотерапије дошло је до значајног смањења концентрације ЦП ($p < 0,05$), $\alpha 1$ КГП ($p < 0,01$) и CRP ($p < 0,05$) у серуму болесника с анкилозирајућим спондилитисом, док пад брзине СЕ није био значајан.

Закључак Истраживањем је утврђено да су $\alpha 1$ КГП, ЦП и CRP осетљивији показатељи запаљења од СЕ. Одређивање реактаната акутне фазе значајно је у процени ефикасности дозиране балнеотерапије у лечењу анкилозирајућег спондилитиса.

Кључне речи: анкилозирајући спондилитис; балнеотерапија; запаљење; реактанти акутне фазе запаљења

УВОД

Анкилозирајући спондилитис (АС) је хронична, прогресивна, запаљењска реуматска болест која захвата сакроилијачне зглобове, синовијалне зглобове кичме, синхондрозе, мека ткива и периферне зглобове. Енхондрална осификација доводи до срастања пршљенова и потпуне укочености кичме, а у терминалној фази болести се на радиограму уочава слика „бамбусовог штапа“ [1].

Запаљење је код АС сложен патогенетски процес, а запаљењске промене на зглобовима одликују се дугим трајањем, хистоплазмочитном инфилтрацијом у периартикуларним меким деловима на сакроилијачним зглобовима и другим местима где доминира патолошки процес. Лабораторијски тестови који одражавају интензитет запаљењског процеса углавном су неспецифични и често немају пресудан дијагностички значај, мада могу да укажу на интензитет запаљења и помогну у решавању диференцијалнодијагностичких дилема [2, 3].

Комплексно лечење АС подразумева медикаментно лечење нестероидним антиинфламаторним лековима (НСАИЛ) и лековима који мењају ток болести, примену физикалних поступака, кинезитерапију и балнеотерапију [4, 5]. Балнеотерапија је једна од важних компоненти лечења АС. Повећани ефекти након балнеотерапије описани

су још седамдесетих година двадесетог века. Најбољи резултати постижу се применом радонових и сулфидних вода, пелоида, у одсуству запаљењског процеса, при чему се отклања спазам, смањују бол, укоченост и напетост мишића и стимулишу трофички процеси. Повећани ефекти су заступљени у свим фазама болести [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају концентрације протеина акутне фазе С-реактивног протеина (CRP), $\alpha 1$ киселог гликопротеина ($\alpha 1$ КГП) и церулоплазмина (ЦП) у серуму, као и брзина седиментације еритроцита (СЕ) пре и после балнеотерапије код болесника с АС.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 50 болесника с АС (47 мушкараца) који су болнички лечени на Клиници за реуматологију Института за превенцију, лечење и рехабилитацију реуматских и кардиоваскуларних болести „Нишка Бања“ у Нишкој Бањи. Дијагноза АС им је постављена према постојећим измењеним њујоршким критеријумима [6]. Критеријуми за искључење подразумевали су непо-

Табела 1. Одлике болесника с анкилозирајућим спондилитисом
Table 1. Characteristics of patients with ankylosing spondylitis

Параметар Parameter		Број болесника Number of patients
Пол Gender	Мушки Male	47 (94%)
	Женски Female	3 (6%)
Старост (године) Age (years)		43±3.0
Трајање болести (године) Disease duration (years)		11.2±3.1
Медицаментна терапија Medicaments	НСАИЛ NSAID	41
	НСАИЛ + ЛМТБ NSAID + DMARD	18
Периферни артритис Arthritis of peripheral joints	Да Yes	7 (14%)
	Не No	43 (86%)
Захваћеност аксијалног скелета Axial skeleton involvement		50 (100%)

НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови; ЛМТБ – лекови који мењају ток болести
 NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs; DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs

стојање псоријазе, односно било које друге болести из подгрупе серонегативних спондилоартропатија (осим АС), малигну болести, менталних поремећаја, као и неинфламаторних болести кичменог стуба. Код свих болесника установљена је захваћеност аксијалног скелета, док је код седам болесника (14%) дијагностикован и периферни артритис. Одлике испитаника приказане су у табели 1.

Болесници су у просеку били стари 43±3 године, а болест је трајала просечно 11,2±3,1 годину. Вредности *CRP* (просечна референтна вредност била је 3,5 mg/l), α1 КГП (просечна референтна вредност 0,97 g/l) и ЦП (просечна референтна вредност 0,40 g/l) мерене су пре и после примене балнеотерапије. За одређивање протеина у серуму коришћене су оригиналне плоче *NOR-Partigen®* (*Boehringer*). СЕ је одређивана према методи Вестергрена (*Westergren*) пре и после лечења, које је у просеку трајало 14 дана. Балнеотерапија је дозирана индивидуално, интензивно или поштедно, зависно од фазе и активности АС, а подразумевала је сва-

Табела 2. Концентрације С-реактивног протеина (*CRP*), α1 киселог гликопротеина (α1 КГП) и церулоплазмине (ЦП) у серуму и брзина седиментације еритроцита (СЕ) пре и после балнеотерапије

Table 2. Serum concentrations of C-reactive protein (*CRP*), α1 acid glycoprotein (α1 AGP), ceruloplasmin (CP), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) before and after the balneotherapy

Параметар Parameter	Пре балнеотерапије Before balneotherapy	После балнеотерапије After balneotherapy	<i>p</i>
<i>CRP</i> (mg/l)	6.80±3.36	4.70±2.93	<0.01
α1 КГП (g/l) α1 AGP (g/l)	1.30±0.33	0.98±0.26	<0.05
ЦП (g/l) CP (g/l)	0.51±0.13	0.41±0.18	<0.01
СЕ (mm/h) ESR (mm/h)	29.70±12.0	26.32±14.0	NS

NS – није статистички значајно
 NS – not statistically significant

кодневну примену термалне олигоминералне радонове купке (37-38°C) у трајању од 20 минута, лековитог пелоида (39-40°C), масажу и кинезитерапију. Сви болесници су наставили дотадашњу медикаментну терапију, која је подразумевала примену нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) и лекова који мењају ток болести.

РЕЗУЛТАТИ

Вредности *CRP*, орозомукоида (α1 КГП) и ЦП значајно су биле мање после дозирање примене балнеотерапије у односу на вредности пре лечења, док пад СЕ није био значајан (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

У праћењу напредовања АС и процени дејства медикаментног лечења и балнеотерапије користи се анализа реактаната акутне фазе запаљења: СЕ, *CRP* и вредности гликопротеина, нарочито ЦП, α1 КГП, хаптоглобина и сијалинске киселине [2, 3]. Протеини акутне фазе припадају тзв. плазма-протеинима, чији се нивои значајно повећавају током запаљењског процеса. Стимулуси за њихово стварање су повреда, хируршка интервенција, бактеријска инфекција и примена бактеријских ендотоксина. *CRP* се често примењује у процени активности болести у АС. Нормално се у серуму налази у веома малим количинама или га нема, док се код запаљења открива у року од 24 часа и нестаје с јењавањем запаљења. Заступљеност *CRP* обично говори о опстанку запаљења. α1 КГП учествује у имunosупресији, унутарћелијским реакцијама фибробласта у синтези колагена, повећаној капиларној пропустљивости за албумине, инхибицији тромбоцитне агрегације и адхезије и на тај начин реализује заштитну улогу у запаљењском реуматизму. Такође учествује у интерреакцијама са стероидним хормонима и катехоламинима. Церулоплазмин (ЦП) учествује у одбрани организма одстрањивањем слободних радикала, који продубљују запаљење. Концентрације α1 КГП и ЦП у серуму значајно су статистички веће код особа оболелих од АС него код здравих. Повећање концентрације ових протеина у корелацији је с активношћу АС и, према наводима неких аутора, доводи се у везу са гастроинтестиналном имуностимулацијом, која, како се претпоставља, има улогу у патогенези АС. Корелација концентрација *IgA* у серуму и серумских показатеља запаљења, као што су протеини акутне фазе (*CRP*, α1 КГП, ЦП), подржава хипотезу да гастроинтестинално запаљење има значајну улогу у патогенези АС [7]. Серумске концентрације α1 КГП веће од 1,7 g/l указују на високоактивно запаљење, док концентрације ЦП у синовијалној течности знатно више корелирају с активношћу у запаљењском реуматизму него серумске [2, 3, 7].

До данас у литератури није објављено много података о утицају балнеотерапије на реактанте акутне фазе

запаљења у АС, док је њен позитиван ефекат у реуматoidном артритису описан у бројним радовима, па и у радовима наших аутора [8-12]. Прву студију о ефикасности балнеотерапије у АС објавили су у Израелу 1995. године Тишлер (*Tishler*) и сарадници [13], који су показали да комбинација минералних купки и пелоида значајно побољшава покретљивост болесника с АС. Резултати великих рандомизираних студија тек су недавно објављени. У студији Ван Тибергена (*Van Tubergen*) и сарадника [14], која је обухватила 120 болесника с АС који су лечени балнеотерапијом у различитим европским регијама, показано је да ова метода лечења значајно побољшава обим покрета, смирује запаљењске процесе и смањује активност саме болести током четворонедељног периода.

После примене балнеотерапије код испитаника нашег истраживања дошло је до значајног смањења вредности *CRP*, $\alpha 1$ КГП и ЦП у серуму, док пад нивоа СЕ није био значајан, што се може објаснити споријим одговором СЕ на промену активности АС. Повољни ефекти балнеотерапије (примена радонске олигоминералне купке и пелоида) огледају се у смањењу субјективних тегоба болесника, бола и јутарње укочености,

побољшању покретљивости и јачању снаге мишића и побољшању биохуморалних параметара, о чему сведоче и радови других аутора [15, 16, 17]. Студија Кодиша (*Codish*) и сарадника [18] је показала значајно побољшање *BASDAI* индекса, смањење бола (мерено визуелном аналогном скалом) и повећање покретљивости кичменог стуба. Примена радонових термоминералних вода доводи до промена у микроциркулацији упалених зглобова, појачаног стварања ендорфина, нормализације пропустљивости и регулације крвотока синовијалне мембране [15, 16]. У лечењу АС важан је индивидуални приступ, а најбољи резултати постижу се применом балнеофизикалног и медикаментног лечења.

ЗАКЉУЧАК

Применом балнеотерапије уз постојеће медикаментно лечење код болесника с АС дошло је до значајног смањења концентрација *CRP*, $\alpha 1$ КГП и ЦП у серуму, али не и до промене у брзини СЕ. Гликопротеини су у АС осетљивији показатељи запаљења од СЕ.

ЛИТЕРАТУРА

- Khan MA. Spondyloarthropathies. In: Hunder G, editor. Atlas of Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Current Medicine; 2005. p.151-80.
- Laurent MR, Panayi GS. Acute phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983; 42:524-8.
- Ozgoemen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007; 74(3):249-53.
- Kerimović-Morina Dj. Ankilozirajući spondilitis. In: Nada Pilipović, editor. Reumatologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p.351-64.
- Zochling J, Van Der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65:442-5.
- Van Der Linden S, Van Der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg M, et al, editors. Rheumatology Section – Spondyloarthropathies. Spain: Elsevier; 2003. p.1149-51.
- Mackiewicz A, Khan MA, Reynolds T, Van Der Linden S, Kushner I. Serum IgA, acute phase proteins and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1989; 48:99-103.
- Stanković A, Lović B, Dimić A, Marković Z, Pejović M, Stamenković B. Promene serumskih koncentracija orozomukoida i ceruloplazmina u reumatoidnom artritisu u toku balneoterapije. *Balneoclimatologia*. 1998; 1:19-23.
- Stamenkovic BN, Stankovic AM, Stojanovic SK, Nedovic J, Dimic A. C-reactive protein – marker of disease activity in rheumatoid arthritis during balneotherapy. In: Bender T, Pratzel H, editors. Health Resort Medicine in 2nd Millennium. Germany: ISMH Verlag; 2004. p.135-7.
- Mustur D, Vesović-Potić V, Vujasinović-Stupar N, Ille T. Korisni efekti banjskog lečenja na funkcionalno stanje i kvalitet života osoba obolelih od reumatoidnog artritisa. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(7-8):391-6.
- Mustur D, Vujasinović-Stupar N, Ille T. Uticaj fizikalnog lečenja na aktivnost bolesti i zdravstveno stanje osoba obolelih od hroničnih artritisa. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(3-4):104-9.
- Stojanović S, Dimić A, Stamenković B, Stanković A, Nedović J. Uticaj balneofizikalne terapije na kliničku aktivnost, funkcionalno stanje i kvalitet života bolesnika s reumatoidnim artritisom. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(3-4):171-4.
- Tishler M, Brostovski Y, Yaron M. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 1995; 14:21-4.
- Van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, Rutten-Van Mölken M, Van Der Heijde D, Hidding A, et al. Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002; 47:459-67.
- Stanković A. Balneoklimatološki činioci u reumatskim bolestima. *Balneoclimatologia*. 1993; 11-22.
- Van Tubergen A, Landewé R, Van Der Heijde D, Hidding A, Asscher M, Falkenbach A, et al. Combined spa exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001; 45:430-8.
- Nedović J, Stamenković B, Stojanović S, Stanković A, Dimić A. Uticaj prirodnih faktora Niške Banje na indekse pokretljivosti kičmenog stuba bolesnika s ankilozirajućim spondilitisom. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(3-4):175-8.
- Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S. Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *IMAJ*. 2005; 443-7.

Effects of Balneotherapy on the Reactants of Acute Inflammation Phase in Ankylosing Spondylitis

Bojana Stamenković¹, Aleksandra Stanković¹, Jovan Nedović¹, Sonja Stojanović¹, Aleksandar Dimić¹, Dragan Djordjević¹, Mila Bojanović²

¹Institute for Prevention, Rehabilitation and Treatment of Rheumatic and Cardiovascular Diseases "Niška Banja", Niška Banja, Serbia;

²ENT Clinic, Clinical Centre, Niš, Serbia

SUMMARY

Introduction Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that affects sacroiliac joints, spinal column and peripheral joints. Beside medication therapy, physical and balneotherapy play an important role in its complex treatment.

Objective The aim of the research was to establish serum concentrations of C-reactive protein (CRP), α 1-acid glycoprotein (α 1-AGP), ceruloplasmine (CP) and erythrocyte sedimentation rate (SE) before and after the balneotherapy in ankylosing spondylitis.

Methods The research included 50 AS patients according to the revised New York criteria, of mean age 43 years, who were treated for 14 days on the average at the Clinic for Rheumatology of the Institute „Niška Banja“. All the patients received medications and balneotherapy (radioactive oligo-mineral baths, peloid, massage, kinesitherapy); the serum concentrations of CRP, α 1-AGP, CP and SE were measured before

and after balneotherapy. Serum proteins were determined using original Nor Partigen plates Boehringer. Erythrocyte sedimentation rate was measured by Westergreen method. Balneotherapy was applied individually, intensively or mildly, depending on the AS stage and activity phase.

Results After dosed balneotherapy, a significant decrease in the concentrations of CP ($p < 0.05$), α 1-AGP ($p < 0.01$) and CRP ($p < 0.05$) was registered in the serums of AS patients. ESR was not significantly reduced.

Conclusion The research proved that α 1-acid glycoprotein, ceruloplasmine and C-reactive protein represent more sensitive inflammation markers as compared to erythrocyte sedimentation rate. The identification of acute phase reactants is important in the evaluation of dosed balneotherapy efficiency in the treatment of ankylosing spondylitis.

Keywords: ankylosing spondylitis; balneotherapy; inflammation; reactants of acute phase inflammation