

Disertācijas tulkojums latviešu valodā

Avots: Birte Sporbeck, «Zum Einfluss von Tiefenoszillation und Biofeedback auf subjektive Krankheitswahrnehmung und Gewebsbefunde bei systemischer Sklerodermie», disertācija, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

No Charité - Universitätsmedizin Berlin Medicīnas fakultātes Fizikālās medicīnas un rehabilitācijas klīnikas.

DOKTORA DISERTĀCIJA

Par dziļās oscilācijas un bioatgriezeniskās saites ietekmi uz subjektīvo slimības uztveri un audu atradnēm sistēmiskas sklerodermijas gadījumā.

Disertācija medicīnas doktora (Dr. med.) akadēmiskā grāda iegūšanai, iesniegta Charité - Universitätsmedizin Berlin Medicīnas fakultātē. Autore: Birte Sporbeck, no Dortmundes.

Recenzenti: 1. prof. Dr. med. G. Riemekasten; 2. prof. Dr. med. V. Fialka-Moser; 3. privātdoc. Dr. med. G. Burbach. Promocijas datums: 08.04.2011.

Piezīme par ilustrāciju: Pauls Klē, «Aizmāršīgais eņģelis», zīmuļa zīmējums, 1939. Zīmējumā redzamas roku izmaiņas, kas var būt saistītas ar sistēmisku sklerodermiju; pats Pauls Klē slimoja ar šo slimību. Paul-Klee-Stiftung, Kunstmuseum Bern.

Saturs

1 Ievads

2 Problēmas apspriešana

2.1 Epidemioloģija, patoģenēze un klasifikācija

2.2 Klīniskā aina

2.3 Sistēmiskas sklerodermijas terapijas iespējas

2.3.1 Fizioterapija sistēmiskas sklerodermijas gadījumā

3 Darba mērķis un uzdevumi

4 Pētījuma dalībnieki un metodes

5 Rezultāti

6 Diskusija

7 Kopsavilkums un perspektīvas

8 Literatūras saraksts

Pielikums

Saīsinājumi

Abb. - attēls. ACR - American College of Rheumatology / Amerikas Reimatoloģijas koledža. AWE - akrālais atkārtotas sasīšanas laiks. BVP - pulsa līkne / asins tilpuma plūsma. ECP - ekstrakorporāla fotoferēze. HAQ - Health Assessment Questionnaire. MLD - manuālā limfodrenāža. MRHS - modificētais Rodnana ādas rādītājs. PAH - pulmonāla arteriāla hipertensija. PUVA - psoralēns + UVA. SC - ādas vadītspēja. SSc - sistēmiskā sklerodermija / sistēmiskā skleroze. TEMP - temperatūra. TENS - transkutāna elektriskā nervu stimulācija. TO - dziļā oscilācija. VAS - vizuālā analogā skala.

1 Ievads

Sistēmiskā sklerodermija, ko sauc arī par progresējošu sistēmisku sklerozi vai sklerodermiju, Centrāleiropā sastopama aptuveni diviem cilvēkiem no 100 000 iedzīvotāju [1]. Tā tiek uzskatīta par vienu no grūtāk ārstējamajām reimatiskajām slimībām, jo tā ir heterogēna slimību grupa ar daudzveidīgām klīniskām izpausmēm un atšķirīgu norisi [2].

Slimība pieder pie kolagenozēm un ir hroniska iekaisīga sistēmiska autoimūna saistaudu un iekšējo orgānu slimība, kuras gaitā sākotnēji veidojas fibroze, bet tālāk progresējot - audu skleroze.

Ādas sabiezējums ir viens no galvenajiem slimības klīniskajiem simptomiem un svarīgs diferenciāldiagnostisks kritērijs sistēmiskas sklerodermijas atšķiršanai no citām kolagenozēm [3]. Lokāls ādas sabiezējums, cīpslu, cīpslu makstu un sinoviālo struktūru iesaiste izraisa sāpes un locītavu funkcijas traucējumus, tādējādi būtiski samazinot dzīves kvalitāti. Mikrostomija rada ne tikai estētiskas problēmas, bet arī apgrūtina ēšanu un zobu kopšanu.

Līdz 90% pacientu slimība sākas ar Reino sindroma parādīšanos [4]. Šajā gadījumā asinsvadu spazmas, reaģējot uz aukstuma vai emocionālu kairinājumu, vispirms izraisa audu perfūzijas samazināšanos, bet vēlāk var novest pie čūlu veidošanās, nekrozēm un pat pirkstu zuduma.

Etioloģija un patoģenēze nav pietiekami skaidra, tāpēc terapija bieži ir polipragmatiska. Fizikālās terapijas metodes tiek izmantotas jau sen, taču līdz šim tās bieži pētītas tikai nelielos novērojumu pētījumos. 1997. gada pārskata rakstā [2] kā terapeitiskās iespējas minēta ultraskaņa, CO₂ lāzers, bioatgriezeniskā saite, ārstnieciskā vingrošana un akupunktūra. Charité Fizikālās medicīnas un rehabilitācijas klīnikā veikti pētījumi par saunas terapiju un vieglu infrasarkanā A starojuma terapiju [5,6].

Pēdējos gados diagnostikas metodes un slimības gaitas kontroles parametri klīniskajos pētījumos ir ievērojami uzlabojušies. Tomēr ikdienas klīniskajai praksei joprojām trūkst pietiekami piemērotu agrīnas diagnostikas metožu, slimības aktivitātes un bojājumu indeksu, kā arī drošu prognostisku kritēriju [7]. Disertācijas tapšanas laikā nebija arī vienotu vadlīniju sistēmiskas sklerodermijas ārstēšanai.

2 Problēmas apspriešana

2.1 Epidemioloģija, patoģenēze un klasifikācija

Sistēmiskā sklerodermija, turpmāk tekstā SSc, ir reta hroniska iekaisīga sistēmiska vaskularizēto saistaudu slimība, kuras pamatā ir pārmērīga kolagēna produkcija. Līdztekus lokālai vai plašai ādas sklerozei un sabiezējumam slimība dažādā apjomā skar arī iekšējos orgānus [8]. Nosaukums cēlies no grieķu vārdiem «skleros» - ciets un «derma» - āda. Iespējams, slimību Curzio pirmo reizi aprakstīja jau 1753. gadā [9].

Prevalence tiek lēsta 3-24 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju [1]. Sievietes slimo 3-8 reizes biežāk nekā vīrieši. Saslimstības maksimums ir 30-50 gadu vecumā. Sistēmiskā sklerodermija sastopama visā pasaulē; melnādainajai populācijai, iespējams, ir augstāks saslimšanas risks, agrāks slimības sākums un smagāka

norise [10]. Desmit gadu dzīvildze ir būtiski uzlabojusies: no aptuveni 50% 20. gadsimta 70. gados līdz 70-90% mūsdienās [1]. Mirstība ir atkarīga no orgānu iesaistes pakāpes, īpaši sirds, plaušu un nieru bojājuma [1,10]. Pašlaik galvenie ar slimību saistītie nāves cēloņi ir plaušu fibroze un pulmonāla arteriāla hipertensija [1].

Sistēmisko sklerodermiju raksturo trīs galvenās pazīmes: asinsvadu bojājums jeb mikroangiopātija, izteikti pastiprināta kolagēna veidošanās un pārmērīga iekaisīga imūnreakcija jeb autoimunitāte. Slimības etioloģija lielā mērā paliek neskaidra, lai gan pēdējos gados iegūti daudzi dati par tās patoģenētiskajiem ceļiem. Tiek apspriesta ģenētiska predispozīcija [11-14], epigenētiski mehānismi [15], vides faktori [16-18], kā arī citomegalovīrusa [19] un parvovīrusa B19 [20] infekcijas kā slimības norisi modificējoši faktori.

Faktoru mijiedarbība ir sarežģīta. Zinātniski pamatota hipotēze paredz imūnās un asinsvadu sistēmas mijiedarbību. Sīko asinsvadu endotēlija bojājums var izraisīt caurlaidības palielināšanos, tūsku, T limfocītu un makrofāgu infiltrāciju, trombocītu agregāciju un trombu veidošanos. Tādējādi rodas asinsvadu tonusa regulācijas disbalanss: pastiprinās vazokonstriktoru, piemēram, endotelīna un serotonīna, ietekme un tiek traucēta vazodilatējošo vielu, piemēram, slāpekļa oksīda, darbība [4,21]. Sekas ir fibroblastu proliferācijas, kolagēna nogulsnešanās un turpmākas imūnaktivācijas cikls.

Fibroblastu stimulāciju un proliferāciju veicina paaugstināts proiekaisuma citokīnu līmenis. Īpaši nozīmīgi ir interleikīns-4 un interleikīns-6 [22], transforming growth factor beta (TGF-beta), connective tissue growth factor [23], platelet-derived growth factor [24] un audzēja nekrozes faktors alfa [25]. Fibroblasti veicina 1. un 3. tipa kolagēna, fibronektīna un proteoglikānu pārmērīgu produkciju. Šos fibrotiskos procesus iniciē un pastiprina endotelīni [26]. Tiek apspriesta arī antivielu pret fibroblastiem [27] un antivielu pret kolagēnu noārdošajām matricas metaloproteināzēm 1 un 3 [28] nozīme.

Rezultātā veidojas hroniska vaskulopātija, kas izraisa Reino sindromu, čūlas, pulmonālu arteriālu hipertensiju un akūzas nieru krīzes [29], kā arī ilgstošu iekaisuma stimulāciju. Tas noved pie pārmērīgas fibroblastu migrācijas, kolagēna masīvas nogulsnešanās ādas un orgānu ekstracelulārajā matricā un klīniski nozīmīgas fibrozes, t.i., ādas sklerozes [30].

Sistēmiskai sklerodermijai raksturīga ļoti liela klīniskās ainas un progresēšanas variabilitāte [31]. Tāpēc terapijas sākšanai nepieciešama pēc iespējas precīza slimības formas klasifikācija. Pašlaik orientējas pēc 1980. gadā American College of Rheumatology (ACR) apakškomitejas piedāvātās klasifikācijas [32]. Galvenais kritērijs ir simetriskas sklerodermiformas ādas izmaiņas proksimāli no pirkstu vai kāju pirkstu pamatlocītavām. Mazie kritēriji ir sklerodaktilija, bedrīšu rētas vai distālo falangu spilventiņu audu zudums un bibazāla plaušu fibroze. Kritēriji ir izpildīti, ja ir galvenais kritērijs vai vismaz divi no trim mazajiem kritērijiem.

Sākotnēji specifiskums tika vērtēts kā 98%, bet jutīgums kā 97% [32]. Klīniskajā praksē jutīgums izrādījās mazāks, jo agrīnas un vieglākas formas aptuveni 30% gadījumu netika atpazītas [33,34]. Agrīna diagnostika ir būtiska, jo daudzi terapeitiskie koncepti vērsti uz progresēšanas palēnināšanu un turpmāku orgānu bojājumu novēršanu. Diagnostikas metodes pēdējos gados ievērojami uzlabojušās; specifisku antivielu noteikšana un tipisku kapilaroskopijas izmaiņu iekļaušana varētu būtiski uzlabot klasifikācijas kritērijus [35]. ACR un European League Against Rheumatism (EULAR) kopīga darba grupa izstrādā sistēmu, kas ņemtu vērā jaunākās atziņas [36].

2.2 Klīniskā aina

Lai aprakstītu dažādās slimības klīniskās formas, plaši tiek izmantots dalījums ierobežotā sistēmiskā un difūzā sistēmiskā sklerodermijā [37]. Galvenais kritērijs ir ādas iesaistes apjoms: tikai distāli no elkoņiem vai arī proksimāli no elkoņiem; šis apjoms ir saistīts ar iekšējo orgānu iesaisti.

Tabula 1: ierobežotas un difūzas sistēmiskas sklerodermijas atšķirības. Ierobežotā formā ādas izmaiņas pārsvarā ir distāli no elkoņiem un/vai ceļiem, dažkārt iesaistīta seja; Reino sindroms parasti ir pirmais simptoms, ādas izmaiņas parādās pēc mēnešiem vai gadiem; orgānu bojājums attīstās vēlāk, biežāk norit vieglāk, taču iespējama PAH; bieži konstatē anti-centromēru antivielas; prognoze parasti labvēlīgāka, izņemot PAH gadījumus. Difūzā formā ādas izmaiņas ir arī proksimāli no elkoņiem un/vai ceļiem; Reino sindroms bieži sākas vienlaikus ar ādas izmaiņām; orgāni iesaistās agri un bieži, īpaši plaušas, sirds, nieres un kuņģa-zarnu trakts; biežāk sastopamas Anti-Scl-70 antivielas; prognoze ir mainīga un nereti slimība progresē ātri.

Ierobežotās sistēmiskās sklerodermijas pirmā izpausme lielākajai daļai pacientu ir Reino sindroms. Agrīns simptoms ir arī ādas skleroze pirkstos un kāju pirkstos. Vēlāk bieži veidojas viegla plaušu fibroze, savukārt citu iekšējo orgānu skleroze parasti ir viegla vai neattīstās, progresēšana ir lēna. Agrīnai diagnostikai īpaši nozīmīga ir anti-centromēru antivielu (50-60%) un anti-Th/To antivielu noteikšana [38], kā arī nagu valniša kapilaroskopija, ar kuru redz tipiskas izmaiņas - teleangiektāzijas un megakapilārus [7]. Pacienti ar šīm pazīmēm bez ādas iesaistes dažkārt tiek klasificēti kā sklerodermija sine scleroderma, tomēr nav skaidrs, vai tā ir atsevišķa entitāte vai ierobežotās formas variants [39].

Difūzas sistēmiskās sklerodermijas gadījumā sklerodermiformas ādas izmaiņas ir ne tikai ekstremitātēs, bet arī uz ķermeņa. Reino sindroms bieži sākas mazāk nekā gadu pirms ādas izmaiņām. Šai formai prognoze ir sliktāka, jo orgānu bojājumi parādās agri un bieži. Palpējama cīpslu berze ir bieža atradne un ir cieši saistīta ar difūzo formu un nelabvēlīgu prognozi [40]. 20-40% gadījumu konstatē antivielas pret DNS topoizomerāzi 1 (Scl-70) [38] un avaskulāras zonas kapilaroskopijā [41]. Radioloģiski var redzēt periartikulāru osteoporozi, akroosteolīzi un reizēm erozijas [42]. Retāk atrod antivielas pret RNS polimerāzi I, II, III, fibrillarīnu, TH vai kolagēnu [38]. Atsevišķām apakšgrupām ir reimatoīdā artrīta pazīmes, un līdz 25% pacientu var būt paaugstināts reimatoīdā faktora līmenis [43].

CREST sindromu, kas nosaukts pēc calcinosis cutis, Reino sindroma, barības vada disfunkcijas, sklerodaktīlijas un teleangiektāzijām [8], mūsdienās starptautiski parasti vairs neuzskata par atsevišķu formu, jo tas tiek pieskaitīts ierobežotai sistēmiskai sklerodermijai un klīniski, seroloģiski un prognostiski no tās neatšķiras [39]. No sistēmiskās sklerodermijas jānošķir lokalizētā sklerodermija jeb morfeja, kurai raksturīgi lokāli, tikai ādu skaroshi sklerodermiformi un reizēm hiperpigmentēti perēkļi ar labdabīgāku norisi [42].

Iekaisums un fibroze

Sklerodermijai raksturīgās ādas izmaiņas sākas galvenokārt rokās un sākotnēji izpaužas kā tūskaina fāze: pacienti sūdzas par saspringtiem, pietūkušiem, cilindriski palielinātiem pirkstiem. Pakāpeniski tā pāriet indurātīvā fāzē ar masīvu dermas sabiezēšanu un sacietēšanu, savukārt epiderma ir plānāka. Abas ādas kārtas cieši saaug ar dziļāk esošajiem audiem, kas ierobežo ādas brīvu kustīgumu. Sekas ir samazinātas ādas krokas, apmatojuma zudums un svīšanas mazināšanās. Var būt hipo- un hiperpigmentācija, teleangiektāzijas nagu valnišos un sejā. Seja var iegūt maskveida izskatu, mimika kļūst ierobežota. Bieži ir samazināta mutes atvēršana ar periorālām grumbām jeb «tabakas maisiņa mute», kā arī saīsināta mēles saitīte, kas apgrūtina uzturu un zobu higiēnu.

Vēlāk seko atrofiska fāze. Āda ir stiepta, saspringta, bāla un vaskaini spīdīga; pirkstu falangas izskatās smailas - tā sauktie «Madonnas pirksti». Pacienti cieš no progresējošas pirkstu saliekšanas ierobežošanās, kas saistīta ar audu saspringumu un ādas vai locītavu kontraktūrām; roka var iegūt «spīles» izskatu. Attēls 1: «Madonnas pirksti». Attēls 2: «spīles roka».

Vēlīnās slimības stadijās var būt artralģijas, locītavu izsvīdumi un lielo un mazo locītavu pietūkums. Šīs parādības daļēji var būt saistītas ar ādas sabiezēšanu un lielu audu sasprindzinājumu [44]. Tādējādi pastiprinās sāpes, locītavu funkcijas ierobežojumi un dzīves kvalitātes pasliktināšanās. Ja process izteikti skar ķermeņa stumbru, krūškurvja ādas skleroze var būtiski ierobežot elpošanas ekskursijas [46].

Ādas stāvokļa uzlabošanās ir saistīta ar labāku dzīvildzi [47,48], tāpēc ādas iesaistes novērtēšanai ir liela nozīme. Klīniskajos pētījumos par piemērotāko un reproducējamāko metodi tiek uzskatīts modificētais

Rodnana ādas rādītājs (MRHS) [48-51]. Ar MRHS ādas stāvoklis tiek palpatoriski novērtēts 17 ķermeņa reģionos pēc 4 punktu skalas: 0 - normāla āda, 1 - viegla, 2 - mērena, 3 - smaga skleroze. Summējot vērtības, iegūst kopējo punktu skaitu no 0 līdz 51. Tiek vērtēti pirksti, plaukstas, apakšdelmi, augšdelmi, pēdas, apakšstilbi, augšstilbi, seja, krūtis un vēders [49]. Lai gan MRHS ir vienkārša un validēta metode, ir norādes, ka tā var nebūt pietiekami jutīga nelielu, bet klīniski nozīmīgu izmaiņu noteikšanai [53,54]. Turklāt subjektīvais novērtējums var atšķirties starp izmeklētājiem, tāpēc ideāli to veic viens labi apmācīts speciālists [49]. Kuwahara 2008. gadā aprakstīja objektīvu metodi Vesmeter, kas mēra ādas cietību, elastību un viskozitāti [54].

Samazinātu roku un sejas reģiona kustīgumu, īpaši «tabakas maisiņa muti», novērtē ar zobu rindu attālumu, rokas spēku, pirkstu izplešanu un attālumu starp pirkstiem un plaukstu dūres veidošanas laikā [55,56]. Kuņģa-zarnu trakts pēc ādas ir biežāk skartā orgānu sistēma (75-90%) [57]. Tas izpaužas ar barības vada motilitātes traucējumiem, refluksu, rīšanas traucējumiem, malabsorbciju un zarnu atoniju [58]. Sirds iesaistē var būt miokarda fibroze, perikardīts, miokardīts, kreisā kambara mazspēja un ritma traucējumi [44]. Biežas ir sausas acis un mute, zobu stāvokļa un garšas pasliktināšanās [44]. Nervu sistēmas klīniski manifestas izpausmes ir līdz 40% pacientu [59]. Seksuālās funkcijas traucējumi nav retums: vīriešiem aprakstīta erektila disfunkcija [60], sievietēm dispareūnija sausuma un vagīnas ieejas sašaurināšanās dēļ [61].

Dzīvībai bīstamākā orgānu izpausme ierobežotas sistēmiskas sklerodermijas gadījumā ir pulmonāla arteriāla hipertensija. Pirmais elpošanas sistēmas iesaistes signāls var būt samazināta oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāte [62]. Cēlonis var būt plaušu asinsvadu bojājums, alveolīts, plaušu fibroze vai šo mehānismu kombinācija. Plaušu hipertensija var rasties agri, līdz 30% gadījumu, un norāda uz sliktu prognozi [44].

Vaskulopātija

Saskaņā ar pašreizējo izpratni sistēmiskās sklerodermijas pamatā ir trīs savstarpēji saistīti patoģenētiski mehānismi: kolagēna vielmaiņas traucējums ar masīvu kolagēna nogulsnešanos un ādas sabiezēšanu, pārmērīga imūnsistēmas atbilde un asinsvadu tonusa regulācijas traucējums. Vaskulopātija ir smaga un ļoti agrīna klīniska pazīme, kas izraisa Reino sindromu, pulmonālu arteriālu hipertensiju, malnutrīciju un kardiālu mikroangiopātiju [63]. Viens no smagākajiem asinsvadu izpausmju sarežģījumiem ir nieru krīze, kas attīstās aptuveni 3-18% gadījumu. Īpaši apdraudēti ir pacienti ar difūzu sistēmisku sklerodermiju un strauji progresējošu ādas fibrozi pirmajos slimības gados [64].

Reino sindroms vispārējā populācijā ir sastopams 3-5% cilvēku [65], bet līdz 90% SSc pacientu tas ir pirmais perifērās vaskulopātijas simptoms [4]. Maurice Raynaud to aprakstīja kā lokālu ekstremitāšu asfiksiju [66]. Sindromu raksturo pirkstu asinsvadu spazmas, parasti aukstuma vai emocionāla stresa ietekmē. Fizioloģiski vazokonstrikcija novērš siltuma zudumu, taču Reino sindromā reakcija ir pārmērīga. Klīniski redz pēkšņu, asi norobežotu pirkstu vai retāk kāju pirkstu išēmisku bālumu, kam seko cianoze un reaktīva hiperēmija ar apsārtumu. To sauc par trīskrāsu fenomenu, un to nereti pavada parestēzijas [65]. Attēls 3: Reino sindroms. Attēls 4: akrālas čūlas.

Lēkmju biežums un smagums vasarā ir mazāks nekā ziemā [67]. Emocionāla stresa izraisītas spazmas saistītas ar akrālo inervāciju caur noradrenergiskām simpātiskām šķiedrām, kas saistītas ar emocionālās aktivitātes centriem smadzenēs. Veģetatīva spriedze palielina simpātisko tonusu un izraisa vazokonstrikciju [68].

Reino sindroms visbiežāk skar rādītājpirkstu, vidējo pirkstu un zeltnesi; īkšķis bieži paliek neskarts [69]. Vēlāk pirkstu galos var veidoties čūlas jeb «žurkas koduma nekrozes». Salīdzinājumā ar plaušu, sirds un nieru iesaisti tās mazāk ietekmē dzīvildzi, tomēr tās būtiski ierobežo roku funkciju ikdienā, izraisa sāpes un stigmatizāciju. Pirkstu galu čūlas izraisa asinsrites traucējumi, savukārt virs starpfalangu locītavām un elkoņu rajonā tās var veidoties pārmērīgi saspringtas vai plānas ādas un traumu dēļ [44]. Nekroze, gangrēna un infekcijas var prasīt amputāciju. Riska faktori ir difūza sistēmiska sklerodermija, vīriešu dzimums, jaunāks vecums Reino sindroma diagnosticēšanas brīdī un anti-topoizomerāzes I antivielas [70].

No patoģenēzes viedokļa atšķir primāro un sekundāro Reino sindromu. Primārais rodas bez pamatslimības vai provocējošiem faktoriem un veido apmēram 90% gadījumu [71]. Sekundārais visbiežāk saistīts ar kolagenozēm un asinsvadu slimībām, kā arī atkārtotām mehāniskām traumām vai noteiktiem medikamentiem [71].

Diagnozi nosaka klīniski, pēc anamnēzes un ar aukstuma provokācijas testu, kurā mēra miera asinsriti un perfūzijas izmaiņas pēc definēta aukstuma kairinājuma. Akrālais atkārtotas sasīšanas laiks raksturo ādas siltumvadītspēju un asinsrites izmaiņas [73]. Lai novērtētu iespējamu sistēmiskas sklerodermijas attīstību, ir noderīga antinukleāro antivielu (ANA) noteikšana, kas ir pozitīva ap 90% gadījumu. Pozitīva rezultāta gadījumā nosaka SSc specifiskās antivielas: anti-centromēru, Anti-Scl-70 un anti-RNA-polimerāzes III antivielas. Kopā ar tipisku mikroangiopātiju kapilaroskopijā tas ļauj veikt vienkāršu riska novērtējumu [74].

Papildus objektīviem mērījumiem tiek kvantificēta arī subjektīvā slimības uztvere. Lēkmju biežumu un ilgumu var reģistrēt Reino dienasgrāmatā, bet smagumu novērtēt ar VAS, kas ļauj spriest par slimības slogu un aktivitāti [52,75]. Muskuļu-skeleta sistēmas vērtēšanā VAS izmanto arī artralģiju intensitātei, piemēram, DAS 28 ietvaros [52-3]. Dzīves kvalitātes vērtēšanai lieto HAQ, SSc-HAQ un SF-36 [52,7].

2.3 Sistēmiskas sklerodermijas terapijas iespējas

Galvenā problēma terapijas vadībā ir ļoti individuāla un grūti prognozējama slimības norise [31] un nepietiekama etioloģijas un patoģenēzes izpratne. Terapijas mērķis ir ietekmēt vairākas patoģenētiskās ass: iekaisuma reakciju, ādas un orgānu sklerozēšanos un mikrocirkulāciju [42,46].

Pretiekaisuma terapija

Pretiekaisuma terapijā izmanto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, indometacīnu vai naproksēnu [44]. Daļēji veiksmīgi var būt imūnsupresanti - azatioprīns un ciklofosfamīds [76]. Var mēģināt fotohimioterapiju, piemēram, PUVA vannas terapiju un ekstrakorporālu fotoferēzi [77-79]. Kopumā pierādījumi šīm opcijām nav pārliecinoši.

Antifibrotiska terapija

D-penicilamīns ilgstoši tika uzskatīts par efektīvu fibrozes mazināšanai [80], tomēr 1999. gada randomizētā kontrolētā pētījumā netika pierādīts būtisks efekts uz ādas fibrozi [81]. Ciklofosfamīdam un metotreksātam arī piedēvē antifibrotisku iedarbību, taču efekti bija salīdzinoši nelieli un ar robežvērtības klīnisko nozīmi [82-84]. Daļēji panākumi gūti ar bosentānu [85] un iloprostu [86].

Vaskulopātijas terapija

Reino sindroms kā agrīns un raksturīgs SSc simptoms ir saistīts ar fibrotisku pārbūvi, čūlām un to progresēšanu līdz gangrēnai ar pirkstu zaudēšanas risku [4,63]. Tāpēc lēkmju biežuma un smaguma mazināšana ir būtisks terapijas mērķis. Lieto dažādus medikamentus, taču to efekts bieži ir ierobežots un var būt nepatīkamas blakusparādības [29].

Pirmajā līnijā izmanto kalcija kanālu blokatorus, piemēram, nifedipīnu un amlodipīnu, angiotensīna II antagonistu losartānu un arteriālās hipertensijas gadījumā arī alfa-1 blokatoru prazosīnu. Šīm trim grupām pierādīta tikai mērena ietekme uz Reino sindroma biežumu un smagumu [87-90]. Fluoksetīns var mazināt lēkmju smagumu, bet ne biežumu [91]. Smaga Reino sindroma un išēmisku akrālu čūlu gadījumā vairākos pētījumos īpaši ieteikts iloprosts [92-95]. Tā īpašības lielā mērā atbilst dabiskajam prostaciklīnam PGI₂, un pierādījumu bāze iloprostam ir labākā [92]. Praktiski izmanto cikliskas intravenozas ievades 3-5 dienas, atsevišķos gadījumos līdz 21 dienai [94,95]. Vazodilatējošās, pretiekaisuma un antiagregantās iedarbības dēļ tas var uzlabot akrālo asinsriti un, iespējams, plaušu funkciju un zarnu rezorbciju [93]. Refraktāros gadījumos var izmēģināt fosfodiesterāzes V inhibitorus, piemēram, sildenafilu čūlu dzišanai [96,97], un endotelīna receptoru antagonistus, piemēram, bosentānu jaunu čūlu profilaksei [85].

No lokālajām terapijām gliceryltrinitrāts uzlaboja asinsriti un mazināja Reino lēkmju biežumu un intensitāti [29]. Jauni virzieni ir botulīna toksīna A injekcijas [78] un periarteriāla simpatektomija [99]. Daudzas medikamentozas un ķirurģiskas terapijas var radīt smagas blakusparādības [29], tādēļ tās būtu lietojamas tikai tad, ja atbalstoši pasākumi - pilna ķermeņa aizsardzība no aukstuma [65] un ādas kopšana ar taukainām ziedēm - nav pietiekami.

Nikotīns literatūrā tiek vērtēts kā Reino sindromu un tā sekas pasliktinošs faktors [94,100]. Dzimumu atsevišķā analīzē šis efekts pierādīts galvenokārt vīriešiem, savukārt sievietēm aprakstīta saistība ar palielinātu alkohola lietošanu [101,102]. Smaga vaskulopātijas komplikācija ir nieru krīze; tās mirstība pēdējos gados būtiski samazināta, pateicoties AKE inhibitoriem [103].

2.3.1 Fizioterapija sistēmiskas sklerodermijas gadījumā

Perifēro asinsvadu komplikāciju ārstēšanai un ādas un locītavu kontraktūru agrīnai profilaksei adaptīva fizioterapija ir centrāla terapijas koncepcijas daļa. Tas ir īpaši svarīgi, jo, neraugoties uz farmakoterapijas progresu, pilnīgi apmierinoša medikamentozā terapija joprojām nav pieejama.

Atsevišķās metodes vērstas uz lokālu patoloģisku audu izmaiņu ietekmēšanu ādā, saistaudos un muskuļos, kustību ierobežojumu profilaksi un veģetatīvu procesu modulāciju. Tās mērķē arī uz sāpju mazināšanu un vispārējās pašsajūtas uzlabošanu [104]. SSc ādas un locītavu izpausmes un traucēta akrālā asinsrites regulācija ir labi pieejama fizikālām metodēm.

Termoterapija

Vēlamie siltuma procedūru efekti ir sāpju mazināšana, muskuļu tonusa modulācija, ādas stiepjamības palielināšana, asinsrites uzlabošana un aizsargfunkcijas stiprināšana. Nevēlams efekts var būt tūskas palielināšanās. Siltuma izmantošana SSc pacientiem ir pētīta vairākas reizes. Īpaši efektīva izrādījies infrasarkanā A starojuma terapija [5,105,106]. 2005. gadā Charité pētījumā ar 58 pacientiem viegla visa ķermeņa hipertermija ar infrasarkanā A starojumu (780-1400 nm) samazināja akrālo atkārtotas sasilšanas laiku un uzlaboja Reino simptomātiku; labvēlīgi tika ietekmēti arī ādas stāvoklis, plaušu funkcija un vispārējā pašsajūta [105]. Lokālas parafīna aplikācijas kombinācijā ar roku vingrinājumiem uzlaboja roku kustīgumu, stīvumu un ādas elastību [107].

Kaut arī aukstums Reino sindroma vazomotorās nestabilitātes dēļ parasti netiek ieteikts, Fricke parādīja, ka rūpīgi atlasītiem pacientiem intensīva visa ķermeņa aukstuma terapija var dot pozitīvu efektu, iespējams, samazinot tūska un saspringuma sajūtu akrālajās daļās; Reino lēkmes netika novērotas [108].

Ultraskaņas terapija

Ultraskaņu lieto lokāli un neirālterapijas principu ietvaros [104]. Par labvēlīgu efektu sistēmiskas sklerodermijas gadījumā ziņots jau 1956. gadā: diviem Tuchman aprakstītiem pacientiem mazinājās sāpes, ādas cietība un roku stīvums [109]. Līdzīgus efektus 1990. gadā novēroja Uhlemann 24 pacientiem [110].

Kustību terapija

Aktīvi un pasīvi kustību vingrinājumi var novērst dermatogēnas un artrogēnas kontraktūras un labvēlīgi ietekmēt ādas vaskularizāciju [2]. Pizzo 2003. gadā 10 SSc pacientiem izmantoja 18 nedēļu mutes vingrinājumu programmu ar stiepšanu un grimasēm; tā uzlaboja mutes atvēršanu, ēšanu, runu un mutes higiēnu [111]. Līdzīgi 45 pacientu grupā roku vingrinājumu programma ar stiepšanu 10 sekundes 3-10 reizes dienā uzlaboja locītavu kustīgumu jau pēc mēneša, un efekts saglabājās pēc gada [112].

Masāžas terapija

Ir laba klīniskā pieredze ar dažādām masāžas tehnikām. Vibrācijas palīdz atslābināt audus. Apļveida, šūpojošas tehnikas piemērotas elpošanas fāžu harmonizēšanai; atelektāžu gadījumā var izmantot vieglas satricinošas tehnikas. Lokāla reflektoriska reakcija paplašina kapilārus [113], tāpēc masāža var paaugstināt ādas temperatūru [2]. Tā kā SSc gadījumā ādas asinsvadu funkcija ir stipri traucēta un ādas oksigenācija

samazināta [114], saistaudu masāžas hiperēmizējošā iedarbība var būt labvēlīga. Arī manuālā limfodrenāža tiek uzskatīta par noderīgu [115], jo agrīnā stadijā tā var mazināt ekstremitāšu tūsku [116] un, iespējams, simpātiskā efekta dēļ labvēlīgi ietekmēt locītavu sāpes [116]. Kontrolētu pētījumu par dažādu masāžas tehniku ietekmi pašlaik trūkst; aprakstīts vien pētījums par zemūdens masāžu, kurā pierādīta lokālās asinsrites uzlabošanās [117].

Elektroterapija

Pārskata rakstā aprakstīts, ka elektriskā akupunktūra un transkutāna elektriskā nervu stimulācija (TENS) var uzlabot ādas vaskularizāciju [2]. TENS kā reflektorās vazodilatācijas efekts paaugstina ādas temperatūru [118]. Kaada gadījuma aprakstā pacientam ar SSc, sāpīgām čūlām un Reino simptomātiku zemas frekvences, akupunktūrai līdzīga TENS būtiski uzlaboja sāpes, calcinosis cutis un disfāgiju [119]. Arī 2007. gadā 17 pacientu grupā pierādīta rīšanas traucējumu mazināšanās ar TENS [120].

Charité Fizikālās medicīnas un rehabilitācijas klīnikā jau vairākus gadus ir laba klīniskā pieredze ar dziļo oscilāciju (DEEP OSCILLATION®) sistēmiskas sklerodermijas un limfedēmas pacientiem. Pirmie pētījumi liecina par būtisku sūdzību mazināšanos pacientiem ar sekundāru krūts limfedēmu [121,122], īpaši attiecībā uz ādas atradni fibrotisku izmaiņu gadījumā. Pētījumi par elektriskās vibrācijas masāžas efektu kolagenozēs ar parastām literatūras meklēšanas sistēmām netika atrasti. Tā kā SSc ādas manifestāciju audu konstelācija ir līdzīga limfedēmai [44], simptomu mazināšanās ir ticama.

DEEP OSCILLATION® pamatā ir pulsējošs elektrostatiskais lauks, kas veidojas starp terapeita rokām un pacienta audiem. Izvēlētās frekvences ritmā (5-200 Hz) pacienta saistaudos rodas dziļā oscilācija. Sistēmu izmanto brūču dziļšas uzlabošanai [123], ginoīdās lipodistrofijas jeb celulīta mazināšanai [124], pēc staru terapijas un kā papildterapiju konvencionālai atslodzes terapijai [125]. Īpaši panākumi aprakstīti limfedēmas terapijā kā manuālās limfodrenāžas papildinājumam [121,126].

Precīzs dziļās oscilācijas darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots. Tiek pieņemts, ka terapeitiskais efekts veidojas no vairāku iedarbību kombinācijas: limfas atceses stimulācijas, muskuļu tonusa mazināšanas, sāpju mazināšanas ar mehānisku sāpju receptoru stimulāciju un mehāniskas ietekmes uz kolagēna vielmaiņu. Ar DEEP OSCILLATION® līdzīgiem stimulācijas parametriem strādā biomehāniskā stimulācija, kurai nekontrolētā pētījumā ar astoņiem SSc pacientiem aprakstīti būtiski ādas elastības un digitālu čūlu dziļšas uzlabojumi [127]. Šie novērojumi ļauj domāt, ka vibrējošas masāžas tehnikas var labvēlīgi ietekmēt akrālo mikrocirkulāciju. Metodes ietekme uz Reino sindromu iepriekš nebija pētīta.

Bioatgriezeniskā saite un veģetatīvi modulējošas pieejas

Bioatgriezeniskās saites metodes tiek izmantotas dažādu slimību terapijā, lai pacientam padarītu fizioloģiskus procesus uztveramus un uzlabotu pašuztveri [128]. Biofeedback, izmantojot ādas vadītspēju, ādas temperatūru un pulsa līkni, klīniski tiek lietots primāra Reino sindroma gadījumā [129-131]. Ir dati, kas norāda uz iespējamu terapijas labumu arī sekundāra Reino sindroma gadījumā, kas saistīts ar kolagenozēm [132], un progresējošas sistēmiskas sklerodermijas gadījumā [133]. Retrospektīvā pētījumā ar 23 pacientiem - 11 ar primāru un 12 ar sekundāru Reino sindromu - pēc biofeedback treniņa visiem pacientiem tika konstatēta augstāka digitālā sākumtemperatūra. Subjektīvo sūdzību uzlabojumi (57%) un čūlu mazināšanās (44%) saglabājās arī ilgākā novērošanā; pieci no septiņiem pacientiem 18 mēnešus pēc pēdējās terapijas sesijas spēja piecu minūšu laikā paaugstināt pirkstu temperatūru [132].

Arī citas veģetatīvo sistēmu modulējošas relaksācijas metodes, piemēram, hipnoze un autogēnais treniņš, tiek ieteiktas kā atbalstošas metodes Reino sindroma ārstēšanā SSc pacientiem [134]. Kopumā var secināt, ka fizikālās terapijas metodes tiek lietotas jau sen, taču bieži pētītas tikai novērojumu un nekontrolētu pētījumu līmenī.

3 Darba mērķis un uzdevumi

Nepietiekamās pierādījumu bāzes dēļ par fizioterapeitiskām un fizikālām metodēm SSc pacientiem šajā darbā tika pētīta dziļās oscilācijas un biofeedback terapijas iespējamā ietekme uz audu atradnēm un subjektīvo slimības uztveri, salīdzinot ar kontroles grupu.

Balstoties uz iepriekšējo pieredzi, no dziļās oscilācijas tika gaidīta subjektīvā slimības sloga un funkcionālo parametru uzlabošanās [121-123,125,126,135]. No biofeedback literatūras analīzes tika gaidīta ādas asinsrites uzlabošanās un sekundāri arī funkcionālo parametru un subjektīvās slimības sajūtas uzlabošanās [129,131-133].

Pētījums tika veidots, lai atbildētu uz šādiem jautājumiem:

1. Vai pētāmajās grupās atšķiras subjektīvā simptomātika sistēmiskas sklerodermijas ietvaros (galvenais mērķkritērijs) vai ādas atradne (blakus mērķkritērijs)?
2. Vai atšķirības parādās dažādos izmeklēšanas laikpunktos kā īstermiņa vai ilgtermiņa efekts attiecībā uz sūdzību simptomātiku vai ādas atradni?
3. Vai pastāv faktori, kas ietekmē terapijas rezultātus atsevišķajās grupās?

4 Pētījuma dalībnieki un metodes

4.1 Pacientu kopums

4.1.1 Rekrutēšana

Pacienti tika rekrutēti no Charité Reimatoloģijas klīnikas specializētās ambulatorās pieņemšanas, pašpalīdzības grupām un Fizikālās medicīnas un rehabilitācijas klīnikas interneta vietnes laikā no 2004. gada oktobra līdz 2008. gada februārim, ciešā sadarbībā ar prof. Dr. Riemekasten.

Pētījumā tika iekļauti pilngadīgi SSc pacienti ar rakstisku piekrišanu, stabilu slimības fāzi un bez Iloprosta infūzijas, medikamentu maiņas vai dziļās oscilācijas terapijas pēdējo trīs mēnešu laikā. Piekrišana balstījās uz brīvprātības principu un neatkarību no terapeitiskiem pasākumiem.

Iekļaušanas kritēriji: sistēmiska sklerodermija, diagnoze pēc ACR kritērijiem, vecums 18-80 gadi, abi dzimumi, stabila slimības fāze, aktivitātes pakāpe <3 pēc Valentini, smaguma pakāpe 1 vai 2, vismaz 3 mēneši pēc Iloprosta vai medikamentu maiņas, pacienta sasniedzamība, pacienta informēšana, rakstiska piekrišana, nepiedalīšanās citos pētījumos 3 mēnešus pirms un pētījuma laikā.

Izslēgšanas kritēriji: akūti iekaisumi, lipīgas ādas slimības, aktīva tuberkuloze, neārstēta tromboze vai asinsvadu slimība, neārstēta ļaundabīga slimība, sirds slimības, elektrokardiostimulators vai citi elektroniski implantanti, grūtniecība, paaugstināta jutība pret elektriskiem laukiem un nevēlēšanās piekrist personas slimības datu uzglabāšanai un nodošanai protokola ietvaros.

Sākotnēji plānotais 60 pacientu skaits netika sasniegts. Tika rekrutēti 76 potenciāli dalībnieki, bet 42 no tiem pēc kritēriju pārbaudes netika iekļauti. Izslēgšanas iemesli bija Valentini rādītājs >3 (n=12), pārāk liels laika patēriņš pacientam (n=11), blakusslimības (n=10), nesena Iloprosta infūzija (n=4), pārāk tāls ceļš (n=2), plānota izbraukšana pētījuma laikā (n=1), neskaidra diagnoze (n=1) un dalība citā pētījumā (n=1). Galīgajā pētījumā tika iekļauti 34 dalībnieki: 30 sievietes un 4 vīrieši, vidējais vecums 55 gadi (min 28, max 71).

Dalībnieki tika sadalīti trīs grupās 6 cilvēku blokos ar randomizācijas tabulu, ko sagatavoja Charité Biomedicīnas institūts. Sākumā 11 pacienti bija kontroles grupā, 12 saņēma dziļo oscilāciju (DEEP OSCILLATION®), bet 11 - biofeedback programmu. Katrā no trim izmeklēšanas reizēm (T1 - terapijas sākums, T2 - terapijas beigas, T3 - follow-up) izmeklēšana un aptauja ilga aptuveni 2 stundas. Dalību

pētījumā varēja pārtraukt jebkurā laikā. Pētījuma beigās visu trīs laukpunktu dati bija pieejami 27 dalībniekiem. 7 pārtrauca pētījumu priekšlaikus: 2 nelaimes gadījuma vai slimības dēļ, 2 Iloprosta infūzijas dēļ pētījuma laikā, 2 neieradās un nebija sasniedzami, 1 pārtrauca kontroles grupas piešķiruma dēļ.

4.1.2 Pētījuma populācijas apraksts

Klīnisko sākumparametru kopsavilkums: kopā n=34; kontroles grupa n=11, dziļās oscilācijas grupa n=12, biofeedback grupa n=11. Vecuma mediāna kopumā 57 gadi [28-71]. Sievietes 30 (88%). Slimības ilguma mediāna 4,5 gadi [0-26], kontroles grupā 1,5, dziļās oscilācijas grupā 9, biofeedback grupā 6 gadi. Valentini rādītāja mediāna 1,3 [0-3,0]. MRHS mediāna 4,0 [0-45], kontroles grupā 2,0, dziļās oscilācijas grupā 7,5, biofeedback grupā 4,0. Čūlas konstatētas 4 pacientiem (12%). Iepriekšēju fizioterapiju bija saņēmuši 20 pacienti (59%).

4.2 Izmeklēšanas un ārstēšanas norise

4.2.1 Terapijas efektivitātes novērtēšana

Tā kā pētījumu par fizikālo terapiju sistēmiskas sklerodermijas gadījumā ir maz, nav ne zelta standarta terapijas struktūrai, ne terapijas panākumu novērtēšanai. Šajā pētījumā iekļauti novērtēšanas instrumenti, kas saistīti ar ādu un subjektīvo slimības slogu. Visi izmeklējumi veikti visos trīs laukpunktos. Lietotajām diagnostikas metodēm nav zināmu risku.

SSc specifiskās vizuālās analogās skalas (VAS)

Standartizētas anketas reimatisku slimību gadījumā palīdz novērtēt vispārējo veselības stāvokli un slimības slogu ikdienā [136]. Tās ietver piecas VAS, ar kurām mēra subjektīvas ar slimību saistītas sūdzības iepriekšējās nedēļas laikā: Reino sindroma aktivitātes izraisīto traucējumu, digitālās čūlas, gastrointestinālos simptomus, elpošanas/plaušu problēmas un vispārējās ar slimību saistītās sūdzības. Pacienti uz 10 cm garas neskalētas līnijas atzīmēja savu novērtējumu no 0 (nav traucējuma) līdz 10 (ļoti izteikts traucējums).

Ādas atradne: modificētais Rodnana ādas rādītājs (MRHS)

MRHS ir plaši lietota, piemērota un validēta ādas biezuma novērtēšanas metode [48-52]. Izmeklētājs palpatoriski vērtē 17 ķermeņa reģionus ar 4 punktu skalu: 0 - normāli, 1 - viegla, 2 - mērena, 3 - smaga ādas sabiezēšana. Kopējais punktu skaits ir no 0 līdz 51. Novērtē seju, priekšējo krūškurvi, vēderu, augšdelmus, apakšdelmus, plaukstas, pirkstus, augšstilbus, apakšstilbus un pēdas. Attēls 5: MRHS izmeklēšanas lapa.

4.2.2 Terapeitiskie pasākumi

Šajā prospektīvajā pētījumā tika vērtēta divu jaunu terapijas metožu - DEEP OSCILLATION® un biofeedback - ietekme uz SSc izraisīto simptomātiku. Salīdzinājums ar kontroles grupu bija paredzēts, lai noteiktu, vai terapijas ietekmē pētītos parametrus.

4.2.2.1 Dziļā oscilācija (DEEP OSCILLATION®)

Dziļā oscilācija ir elektromehāniska ārstēšanas metode, kurā, izmantojot elektrostātisku pievilksanos un berzi, audos tiek panākta dziļa rezonanses svārstība. Attēls 6: HIVAMAT® 200 / manuālā limfodrenāža ar dziļās oscilācijas atbalstu.

Ar Hivamat® 200 vai Deep Oscillation® ierīci starp terapeita rokām vai rokas aplikatoru un pacienta ausīm izveido zemas intensitātes elektrostātiski lauku ($U = 100-400 \text{ V}$; $I = 150 \mu\text{A}$). Terapiju var veikt terapeits ar vinila cimdiem kā izolējošu slāni, kas ļauj kombinēt šo metodi ar manuālām terapijām, īpaši manuālo limfodrenāžu tūskas terapijā [122,125,137]. Terapeits un pacients ar elektrodiem tiek pievienoti ierīcei. Pacients tur elektroda stieni, bet terapeitam elektrods tiek piestiprināts pie rokas. Izvēlētās frekvences ritmā (5-200 Hz) pacienta ausi tiek elektrostātiski pievilkti un atlaisti, radot dziļi iedarbīgu un noturīgu rezonanses svārstību. Papildus terapijā darbojas ļoti vāji mikroampēru elektriskie impulsi.

Pacienti dziļās oscilācijas grupā četru nedēļu laikā 12 reizes saņēma manuālo limfodrenāžu, ko papildināja dziļā oscilācija plaukstai, apakšdelmam un sejas reģionam. Katras sesijas ilgums bija viena stunda: sākumā 15 minūtes centrālā sagatavošana ar manuālo limfodrenāžu, pēc tam pa 15 minūtēm abām augšējām ekstremitātēm ar 100 Hz frekvenci, un visbeidzot 15 minūtes sejas reģionam ar 30 Hz. Terapija tika veikta, izmantojot manuālās limfodrenāžas satvērienu tehnikas. Grupā bija 12 personas: 10 sievietes un 2 vīrieši.

4.2.2.2 Biofeedback

Biofeedback terapija tika veikta ar ādas sensoriem, kas mēra ādas vadītspēju (SC), ādas temperatūru (TEMP), elpošanas frekvenci, muskuļu aktivitāti un pulsa līkni (BVP) pirkstos vai sejas rajonā. Ekrānā parādot šos mērījumus, tika veikti relaksācijas, elpošanas, stresa un vizualizācijas vingrinājumi. Mērķis bija uzlabot veģetatīvās reakcijas uztveri un apgūt tās apzinātu ietekmēšanu.

Pacienti saņēma trīs vienas stundas sesijas nedēļā četru nedēļu laikā, tāpat kā dziļās oscilācijas grupa. Pēc īsas aklimatizācijas telpā ar temperatūru aptuveni $24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ un vienlaikus veicot Jacobson progresīvo muskuļu relaksāciju [138,139], tika reģistrēti šādi parametri: ādas vadītspēja uz kreisās rokas II un IV pirksta, temperatūra uz labās rokas II pirksta, pulss/sirdsdarbības frekvence uz labās rokas IV pirksta, muskuļu aktivitāte labajā apakšdelmā un elpošanas frekvence ar krūšu jostu. Dati tika iegūti ar ProComp Infinity™ Encoder (Thought Technology Ltd., Canada, Montreal) un analizēti ar BioGraph Infinity Version 3. Sesijas beigās pacients un fizioterapeits aplūkoja parametru līknes. Pacienti tika lūgti apgūto relaksācijas tehniku lietot arī mājās. Biofeedback grupā bija 11 pacienti: 10 sievietes un 1 vīrietis.

Dziļās oscilācijas riski, ievērojot izslēgšanas kritērijus, nav zināmi; biofeedback terapijas riski arī nav zināmi. Kontroles grupa trīs mēnešu pētījuma laikā nesaņēma pētījuma intervences un turpināja terapijas, kuras lietoja pirms pētījuma. Kā gaidīšanas grupai tai tika piedāvāta iespēja pēc pētījuma saņemt vienu no abām intervencēm.

4.3 Pētījuma dizains

Pētījums tika veikts kā monocentrisks, trīs zaru, vienakls, randomizēts kontrolēts pētījums divu jaunu terapijas metožu efektivitātei. Izmeklētāji bija akli attiecībā uz grupu, bet dubulta aklināšana nebija iespējama izmantoto terapiju dēļ. Attēls 8 parāda pētījuma dizainu: no 220 sklerodermijas ambulatorās pieņemšanas pacientiem rekrutēti 76, pēc iekļaušanas un izslēgšanas kritēriju pārbaudes iekļauti 34; kontroles grupa $n=11$, dziļās oscilācijas grupa $n=12$ un biofeedback grupa $n=11$. Pētījuma sākumā, terapijas beigās un pēc 12 nedēļām tika vērtētas VAS, MRHS, stresa tests un Reino dienasgrāmata.

4.4 Datu aizsardzība

Dati tika dokumentēti anketā, izmeklēšanas lapā un datorprogrammā. Datu apstrāde notika saskaņā ar Berlīnes datu aizsardzības likumu. Piekrišana datu apskatei un nodošanai tika iegūta atsevišķi no piekrišanas dalībai pētījumā. Randomizācijas tabulu sagatavoja Charité Medicīniskās biometrijas institūta darbinieki. Pirms randomizācijas katrs pacients tika mutiski un rakstiski informēts par pētījuma būtību, mērķiem, gaidāmajiem ieguvumiem un riskiem un parakstīja piekrišanu. Charité ētikas komisijas pozitīvs atzinums bija pieejams pirms pētījuma sākuma (EA 1/100/05; NCT00946738).

4.5 Statistiskā analīze

Rezultātu analīze tika veikta ar SPSS 16.0 Windows versiju. Dati tika analizēti pēc intention-to-treat principa visiem randomizētajiem dalībniekiem neatkarīgi no terapijas pārtraukšanas vai protokola pārkāpumiem; trūkstošās vērtības netika aizstātas. Pieņemot, ka mainīgie nav normāli sadalīti, statistiskai analīzei tika izmantoti neparametriski testi. Aprakstošai statistikai izvēlēta mediāna, kas ir piemērota mazām izlases grupām un asimetriskam sadalījumam [140-143].

Vienmērīguma pārbaude starp grupām kvantitatīviem datiem veikta ar Kruskal-Wallis testu, kvalitatīviem datiem - ar Chi² testu. Vairāku atkarīgo mainīgo vidējo vērtību salīdzināšanai izmantota daudzfaktoru

analīze (MANOVA ar atkārtotiem mērījumiem). Ja bija būtiskas novirzes, tika lietots Dunnett T3 post-hoc tests. Sekundāro mērķparametru ietekme analizēta ar multiplo lineāro regresiju. Tika aprēķināta absolūtā punktu izmaiņa starp sākuma vērtību, 4 nedēļu terapijas beigām un 12 nedēļu follow-up. Kā potenciālie traucējošie faktori tika iekļauti VAS 1 sākumvērtība, vecums, slimības ilgums, MRHS sākumvērtība un sezona. Pie pakāpeniskas regresijas kļūdas varbūtība bija 10%, pārējiem aprēķiniem - 5%.

4.6 Metodikas kritika

Tā kā pētījumā tika vērtētas divas fizioterapeitiskas metodes, dalībnieku aklināšana nebija iespējama. Lai gan bija kontroles grupa bez pētījuma intervencēm, rezultātu interpretāciju ierobežo fakts, ka šie pacienti negaidīja uzlabošanos no jaunas terapijas. Ne-farmakoloģiskos pētījumos placebo kontrolēts un akls dizains parasti ir grūti īstenojams [144].

Mērījumu standartizācija ir problemātiska īpaši Reino sindroma gadījumā. Temperatūras atšķirības pētījuma laikā var ietekmēt rezultātus, jo Reino simptomātika ir sezonāli atkarīga [67]. Pacientu rekrutēšana no 2004. līdz 2008. gadam ne vienmēr notika vienā sezonā, un atsevišķu pacientu izmeklēšanas 12 nedēļu periodā arī iekrita dažādos gadalaikos. MRHS novērtēšanai optimāli būtu nepieciešams viens izmeklētājs [49], taču personāla apstākļu dēļ to nevarēja garantēt visā pētījuma laikā.

5 Rezultāti

5.1 Sākuma populācijas apraksts

Izņemot slimības ilgumu un MRHS, starp trim grupām terapijas sākumā nebija būtisku atšķirību. 34 pacientu kopumā sievietes bija 88%. Vecuma mediāna bija 57 gadi [28-71]. Slimības ilguma mediāna kopumā 4,5 gadi, bet kontroles grupā 1,5, dziļās oscilācijas grupā 9 un biofeedback grupā 6 gadi ($p=0,004$). SSc tips: ierobežota forma 68%, difūza forma 27% ($p=0,013$). MRHS mediāna kopumā 4,0, kontroles grupā 2,0, dziļās oscilācijas grupā 7,5 un biofeedback grupā 4,0 ($p=0,031$). Fizioterapiju pirms pētījuma bija saņēmuši 59%. Sezonas sadalījums pie terapijas sākuma starp grupām būtiski neatšķirās. Reino dienasgrāmatas netika analizētas, jo tās aizpildīja tikai četri pacienti.

5.2 Terapiju ietekme uz SSc izraisīto simptomātiku un ādas atradni

5.2.1 Subjektīvā SSc izraisītā simptomātika - VAS

Subjektīvās sūdzības tika novērtētas ar piecām VAS: VAS 1 - Reino simptomātika, VAS 2 - čūlas, VAS 3 - gastrointestināli simptomi, VAS 4 - plaušu problēmas, VAS 5 - vispārējās sūdzības. Vērtēšana notika terapijas sākumā (T1), pēc 4 nedēļām (T2) un follow-up pēc 12 nedēļām (T3). Sākumā nevienai VAS nebija būtisku atšķirību starp grupām.

Reino sūdzībām (VAS 1) kontroles grupā mediāna no sākuma līdz 4. nedēļai palielinājās par 1,71 punktu. Dziļās oscilācijas grupā bija neliels samazinājums par 0,16 punktiem. Biofeedback grupa sasniedza izteiktu samazinājumu par 3,35 punktiem, līdz kopumā zemākajai vērtībai. Līdz 12. nedēļai kontroles grupā joprojām bija pieaugums par 1,21 punktu, savukārt dziļās oscilācijas grupā samazinājums par 0,74 un biofeedback grupā par 1,65 punktiem.

Čūlu simptomiem (VAS 2) visās grupās novērota punktu samazināšanās terapijas beigās un follow-up. Kontroles grupā svārstības bija lielas. Dziļās oscilācijas grupā punktu skaits samazinājās par 1,04 punktiem pēc 4 nedēļām un par 3,56 punktiem līdz 12. nedēļai. Biofeedback grupā samazinājums bija 0,47 un 0,48 punkti, līdz mediānai 0,00.

Gastrointestinālajai simptomātikai (VAS 3) kontroles grupā pēc 4 nedēļām bija samazinājums par 2,43 punktiem, biofeedback grupā par 0,87 punktiem, bet dziļās oscilācijas grupā pieaugums par 2,04 punktiem. Follow-up laikā tikai biofeedback grupā saglabājās mērens samazinājums.

Plaušu problēmām (VAS 4) pēc 4 nedēļām kontroles grupā bija samazinājums par 2,56 punktiem, dziļās oscilācijas grupā par 1,87 punktiem, bet biofeedback grupā neliels pieaugums par 0,07 punktiem. Follow-up laikā samazinājums bija mazāks; biofeedback sākumvērtība bija ļoti zema, tāpēc tālāka samazināšana bija ierobežota.

Vispārējās sūdzības (VAS 5) kontroles grupā būtiski nemainījās. Dziļās oscilācijas grupā mediāna samazinājās visa novērojuma laikā, līdz 12. nedēļai par 0,74 punktiem. Biofeedback grupā mediāna nedaudz palielinājās.

Aprakstošā statistika lika domāt, ka gan dziļajai oscilācijai, gan biofeedback terapijai var būt pozitīvs efekts uz Reino simptomātiku. Biofeedback terapijai šis efekts bija izteiktāks. Arī čūlu sūdzībām abās intervences grupās bija vērtību samazināšanās, taču līdzīgs efekts novērots arī kontroles grupā. Biofeedback varēja labvēlīgi ietekmēt arī gastrointestinālos simptomus.

MANOVA ar atkārtotiem mērījumiem parādīja augsti nozīmīgas atšķirības starp grupām Reino simptomātikai VAS 1 ($p=0,008$). Plaušu problēmām VAS 4 bija nozīmīga interakcija ($p=0,046$), tomēr turpmākajos pāru salīdzinājumos neviena atšķirība nebija nozīmīga. VAS 2, VAS 3 un VAS 5 nozīmīgas atšķirības starp grupām vai laika gaitā netika konstatētas.

Dunnett post-hoc tests VAS 1 parādīja, ka biofeedback terapija pēc 4 nedēļām būtiski samazināja Reino sindroma radīto slogu, salīdzinot ar kontroles grupu ($p=0,003$). Uzlabojums saglabājās arī follow-up laikā ($p=0,024$), tātad bija gan īstermiņa, gan ilgtermiņa efekts. Dziļās oscilācijas grupā follow-up brīdī bija tendence uz uzlabojumu salīdzinājumā ar kontroles grupu ($p=0,054$), taču tā nerasniedza pilnu statistisku nozīmīgumu.

5.2.2 Ādas atradne - MRHS

Ādas atradne tika vērtēta ar MRHS. Terapijas sākumā, neraugoties uz randomizāciju, MRHS vērtības starp grupām jau būtiski atšķīrās ($p=0,031$): kontroles grupā 2,00 [0-7], dziļās oscilācijas grupā 7,50 [2-45], biofeedback grupā 4,00 [0-22].

Aprakstošā statistika parādīja, ka kontroles grupā mediāna līdz 4. nedēļai pieauga par 3,5 punktiem; dziļās oscilācijas grupā arī par 3,5 punktiem; biofeedback grupā tā samazinājās par 2,0 punktiem. Līdz 12. nedēļai kontroles grupā mediāna samazinājās līdz 0,00, dziļās oscilācijas grupā par 2,0 punktiem, bet biofeedback grupā palika 2,0. Tā kā sākuma vērtības nebija vienmērīgi sadalītas, turpmāka vidējo vērtību analīze netika veikta.

5.3 Sekundāro mērķparametru ietekme

VAS 1 punktu izmaiņas tika pārbaudītas ar multiplo lineāro regresiju. Ne VAS sākumvērtība, ne MRHS sākumā, ne sezona neietekmēja rezultātus kā traucējoši faktori. Īstermiņa efektā starp sākumu un terapijas beigām vidēji aprēķināts punktu pieaugums 5,808 ($p=0,004$), bet šis pieaugums samazinājās ar vecumu: katrs gads bija saistīts ar samazinājumu -0,078 ($p=0,013$), kas nozīmē, ka vecāki pacienti no terapijām guva lielāku labumu. Ilgāks slimības ilgums īstermiņā bija saistīts ar sliktāku rezultātu.

Biofeedback terapija būtiski uzlaboja rezultātu: punktu starpības samazinājums -4,253 ($p=0,000$). Dziļās oscilācijas efekts arī bija labvēlīgs, bet mazāks: -2,666 ($p=0,005$). Ilgtermiņa efektā pēc 12 nedēļām vecāks vecums atkal bija saistīts ar labāku rezultātu (-0,105 gadā; $p=0,004$). Biofeedback grupa saglabāja uzlabojumu (-3,270; $p=0,002$), dziļās oscilācijas grupa arī (-2,196; $p=0,013$), bet biofeedback efekts palika lielāks.

6 Diskusija

Šis darbs ir pirmā prospektīvā randomizētā kontrolētā pētījuma forma, kurā salīdzināta dziļās oscilācijas (DEEP OSCILLATION®) un biofeedback terapijas ietekme uz sistēmiskas sklerodermijas simptomātiku ar kontroles grupu pacientiem stabilā slimības fāzē. Neraugoties uz nelielo pacientu skaitu, tika konstatēts pozitīvs biofeedback terapijas efekts uz SSc saistītu Reino simptomātiku, kas norāda uz augstu efektivitāti. Dziļā oscilācija šajā aspektā šķiet nedaudz mazāk efektīva.

Iespējamais skaidrojums ir tas, ka biofeedback grupas pacienti faktiski saņēma plašāku terapijas iedarbību: viņi tika aicināti apgūto metodi turpināt patstāvīgi mājās arī pēc četrus nedēļu terapijas beigām. Šis plašākais terapijas intervāls varēja veicināt labāku īstermiņa un īpaši ilgtermiņa efektu.

6.1 Dziļā oscilācija (DEEP OSCILLATION®)

Dziļā oscilācija jau tiek izmantota limfedēmas terapijā [121] un var papildināt manuālo limfodrenāžu, ko bieži lieto SSc pacientiem [126]. Pirmais kontrolētais pētījums parādīja, ka manuālā limfodrenāža ar DEEP OSCILLATION® atbalstu, salīdzinot ar MLD vienu pašu, būtiski samazināja sāpes un pietūkumu sekundāras krūts limfedēmas gadījumā [121,122]. Efekti tika vērtēti ar simptomiem saistītām VAS, tāpat kā šajā darbā.

Šajā pētījumā tika apstiprināta DEEP OSCILLATION® pozitīvā ietekme uz subjektīvo simptomātiku. Dziļās oscilācijas grupā bija tendence uz Reino saistītās VAS simptomu samazināšanos follow-up brīdī ($p=0,054$). Citos pētījumos aprakstīts pozitīvs efekts uz tūskainu ādas pietūkumu. Gasbarro et al. nekontrolētā pētījumā ar 20 pacientiem, kombinējot manuālo limfodrenāžu un dziļo oscilāciju, panāca būtisku tūskas apjoma un zemādas audu biezuma samazināšanos kāju limfedēmas pacientiem [125]. Theys et al. arī aprakstīja tūskas mazināšanos ar dziļo oscilāciju kombinācijā ar manuālo limfodrenāžu pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu fleboedēmu vai limfedēmu [126].

Ar līdzīgiem stimulācijas parametriem strādā biomehāniskā stimulācija. Klyszcz un līdzautori nekontrolētā pētījumā ar 8 pacientiem ar difūzu sistēmisku sklerodermiju aprakstīja būtisku ādas rādītāja un pirkstu-grīdas attāluma uzlabošanos [127]. Šajā pētījumā ietekme uz ādas pietūkumu vai ādas biezumu netika pierādīta, jo MRHS jau terapijas sākumā būtiski atšķīrās starp grupām un tālāka analīze nebija piemērota. Optimālai MRHS lietošanai vērtēšanu būtu jāveic vienam apmācītam izmeklētājam [49], kas šeit nebija iespējams. Turklāt MRHS var nebūt pietiekami jutīgs nelielām, bet klīniski nozīmīgām izmaiņām [53,54]. Tāpēc nākotnē būtu lietderīgi izmantot arī objektīvākus instrumentus, piemēram, ādas cietības, elastības un viskozitātes mērīšanu.

Dziļās oscilācijas iespējamo labvēlīgo ietekmi uz Reino simptomātiku autori skaidro ar vairāku efektu kombināciju: limfas atceses stimulāciju, muskuļu tonusa samazināšanu, sāpju mazināšanu mehāniskas receptoru stimulācijas dēļ un mehānisku ietekmi uz kolagēna vielmaiņu. Šie mehānismi vēl jāpārbauda klīniskos pētījumos. Līdz šim in vitro eksperimenti pierādījuši galvenokārt imūnstimulējošu un brūču dzīšanu veicinošu efektu [123,135].

Pozitīvu ietekmi uz brūču dzīšanu šajā pētījumā varēja apstiprināt tikai netieši un bez statistiskas nozīmības. Čūlu izraisītās sūdzības VAS 2 abās intervences grupās terapijas laikā un follow-up samazinājās, bet kontroles grupā bija lielas svārstības. Tā kā sākumā akūtas čūlas bija tikai četriem pacientiem (12%), šī parametra interpretācija ir ierobežota.

Šajā izmeklēšanā dziļā oscilācija pilnībā nepiepildīja gaidas par individualizējamu, mobilo elektrisko masāžas terapiju. Iemesli var būt neliels pacientu skaits un temperatūras atšķirības mērījumu laikā, lai gan regresijas analīze to neapstiprināja. Tā kā pozitīvā tendence parādījās galvenokārt ilgtermiņā, iespējams, nepieciešams ilgāks terapijas intervāls. Turpmākos pētījumos būtu jāapsver papildu VAS ādas pietūkuma un saspringuma novērtēšanai.

6.2 Biofeedback

Biofeedback terapijai kā veģetatīvi modulējošai metodei literatūrā jau ir dati par labvēlīgu ietekmi gan uz primāru [129-131], gan sekundāru Reino sindromu [132,133]. Retrospektīvā datu analīzē 23 pacientiem ar primāru vai sekundāru Reino sindromu pēc biofeedback treniņa paaugstinājās pirkstu sākumtemperatūra. Uzlabojumi subjektīvajās sūdzībās (57%) un čūlu mazināšanā (44%) saglabājās ilgstošāk; pieci no septiņiem pacientiem 18 mēnešus pēc pēdējās sesijas spēja paaugstināt pirkstu temperatūru piecu minūšu laikā [132].

Šī pētījuma rezultāti apstiprina biofeedback terapijas efektivitāti: Reino saistītās VAS 1 punktu izmaiņas pierādīja gan nozīmīgu īstermiņa efektu ($p=0,003$), gan ilgtermiņa efektu ($p=0,024$) salīdzinājumā ar kontroles grupu. Ietekmi uz čūlu simptomiem nevarēja skaidri pierādīt, jo čūlas bija tikai 4 pacientiem. Abās intervences grupās vērtības terapijas laikā un follow-up samazinājās, bet kontroles grupā svārstījās; tas netieši norāda uz iespējamu subjektīvo sūdzību mazināšanos, tomēr statistiski nozīmīgas atšķirības netika aprēķinātas.

Arī hipnoze un autogēnais treniņš kā veģetatīvi modulējošas metodes tiek ieteiktas Reino sindroma atbalstošai terapijai SSc pacientiem [134]. 1995. gadā pētījumā ar 12 SSc pacientiem novērotā akrālo asinsvadu vazodilatācija tika interpretēta kā simpātiskās aktivitātes samazināšanās pēc hipnoterapijas un autogēnā treniņa [134]. Tā kā akrālā inervācija notiek caur noradrenerģiskām simpātiskām šķiedrām, kas saistītas ar emocionālās aktivitātes centriem, veģetatīva spriedze paaugstina simpātisko tonusu un izraisa vazokonstrikciju [68]. Biofeedback kopā ar relaksācijas tehnikām, iespējams, ilgstoši samazina simpātisko aktivitāti, kā rezultātā mazinās pārmērīga vazokonstrikcija, uzlabojas asinsrite un paaugstinās akrālās zonas temperatūra.

Labāka asinsrite un siltuma veidošanās atbilst pētījumiem par siltuma terapiju SSc pacientiem. Charité 2005. gada pētījumā ar 58 pacientiem viegla visa ķermeņa hipertermija ar infrasarkanā starojuma samazināja akrālo sasilšanas laiku un uzlaboja Reino simptomātiku, kā arī ādas atradni, plaušu funkciju un pašsajūtu [105]. Arī lokāla parafīna terapija kombinācijā ar roku vingrinājumiem uzlaboja roku kustīgumu, stīvumu un ādas elastību [107]. Šajā pētījumā biofeedback terapija neuzlaboja ādas stāvokli; jāņem vērā, ka ādas iesaiste pētītajiem pacientiem bija salīdzinoši neliela.

Svarīgs pētījuma ierobežojums ir subjektīva simptoma izmantošana par galveno mērķkritēriju. Šādu novērtējumu nav iespējams pilnībā objektivizēt, un to var ietekmēt pacienta vēlme pēc veiksmīgas terapijas. Placebo efekta novēršana ne-farmakoloģiskos pētījumos ir īpaši sarežģīta [144]. Tomēr dziļā oscilācija, kurai varētu būt augstāks placebo potenciāls, biofeedback terapiju nepārspēja. Kontroles grupas negatīvajos rezultātos jāņem vērā arī nocebo efekti.

Mērījumu standartizāciju apgrūtināja sezonālitate. Literatūrā aprakstīts, ka Reino simptomi vasarā var uzlaboties līdz 50% [67]. Šis iespējams sezonālais faktors tika iekļauts lineārās regresijas analīzē, un, neraugoties uz mērījumiem dažādos gadalaikos, būtisku ietekmi uz terapijas rezultātiem neuzrādīja.

Pacientu skaits bija mazs. Kopā ar reimatoloģijas klīniku tika pārbaudīti 220 pacienti, bet pētījumā varēja iekļaut tikai 34. Galvenais iemesls bija augsti specializēta pacientu aprūpe centrā: daudzi jau piedalījās citos pētījumos vai saņēma specifiskas terapijas, kas neatbilda iekļaušanas kritērijiem.

Kopsavilkumā var teikt, ka biofeedback terapija var būtiski uzlabot subjektīvās sūdzības SSc saistīta Reino sindroma gadījumā gan īstermiņā, gan ilgtermiņā. Tādējādi pētījums apstiprina iepriekšējos datus prospektīvā kontrolētā pētījuma vidē. Lai novērtētu ilgstošo efektu, nepieciešami pētījumi ar ilgāku novērošanu. Lai gan dziļās oscilācijas labums šajā darbā bija tikai tendences līmenī, labā klīniskā pieredze ar šo metodi ir pamats lielākiem kontrolētiem pētījumiem. Pētījums atbalsta fizioterapeitisku metožu plašāku integrēšanu SSc pacientu terapijas koncepcijās.

7 Kopsavilkums un perspektīvas

Sistēmiskā sklerodermija (SSc) ir reta hroniska iekaisīga sistēmiska autoimūna vaskularizēto saistaudu slimība un pieder pie kolagenozēm. Tās klīniskās izpausmes, norise un prognoze ir ļoti mainīgas un grūti prognozējamas [31]. Galvenā pazīme ir fibroze un vēlāk ādas, kā arī dažādā apjomā iekšējo orgānu skleroze. Līdz 90% pacientu slimība sākas ar Reino sindromu [4], kura laikā asinsvadu spazmas uz aukstuma vai emocionālu stimulu vispirms izraisa audu hipoperfūziju, bet vēlāk var izraisīt čūlas, nekrozes un pirkstu zudumu.

Medikamentozā terapija vērsta uz iekaisuma reakcijas mazināšanu, mikrocirkulācijas uzlabošanu un kolagēna vielmaiņas ietekmēšanu [42,46]. Fizikālās ārstēšanas metodes ir vērtīgs terapijas koncepcijas papildinājums un tiek lietotas jau sen, taču līdz šim lielākoties pētītas tikai nelielos novērojumu pētījumos.

Šis darbs ir pirmais prospektīvais randomizētais kontrolētais pētījums, kurā pārbaudīta dziļās oscilācijas (DEEP OSCILLATION®) un biofeedback terapijas ietekme uz SSc izraisītu simptomātiku salīdzinājumā ar kontroles grupu pacientiem stabilā slimības fāzē. Terapijas grupu pacienti četras nedēļas tika ārstēti trīs reizes nedēļā; pēc 12 nedēļām notika follow-up izmeklēšana.

Biofeedback terapijas pretsāpju un simptomus mazinošais efekts uz SSc saistīto Reino simptomātiku, kas iepriekš tika pieņemts retrospektīvos un nekontrolētos pētījumos [132,133], šeit pirmo reizi tika apstiprināts randomizētā kontrolētā pētījuma dizainā. Neraugoties uz nelielo pacientu skaitu (34), tika konstatēts pozitīvs efekts, kas norāda uz augstu metodes iedarbīgumu. Dziļā oscilācija šajā aspektā šķiet mazāk efektīva.

Attiecībā uz pārējām sūdzībām, kas tika vērtētas ar SSc specifiskām VAS un MRHS, terapijas gaitā netika konstatētas būtiskas atšķirības grupu iekšienē vai starp grupām. Nākotnes pētījumos būtu interesanti pagarināt novērošanas periodu, lai labāk atspoguļotu terapijas efektus. Jāapspiež arī, kādu VAS izmaiņu uzskatīt par klīniski nozīmīgu; klīniskā pieredze norāda uz aptuveni 10% izmaiņu, taču pētījumu par to trūkst.

Šeit iegūtie dati par biofeedback un dziļo oscilāciju norāda uz ilgtspējīgu fizioterapeitisko metožu, īpaši biofeedback, panākumu sekundāra Reino sindroma ārstēšanā. Ilgtermiņa pētījumiem jāparāda, vai iespējama ilgstoša vai pat pastāvīga Reino saistītās simptomātikas samazināšanās un cik ilgi metode jāturpina. Jānoskaidro arī, vai pietiek ar vienreizēju metodes apguvi vai nepieciešama periodiska atkārtota apmācība.

Tā kā Reino sindroma simptomu komplekss sistēmiskas sklerodermijas gadījumā parādās ļoti agri un būtiski samazina pacientu dzīves kvalitāti, fizioterapeitiskās metodes būtu plašāk jāintegrē SSc terapijas koncepcijās. Nepieciešama turpmāka intensīva pētniecība, lai noskaidrotu atklātos jautājumus, optimizētu diagnostikas metodes un terapijas efektivitātes vērtēšanas parametrus. Šis darbs ir ieguldījums šo zināšanu plaisu mazināšanā.

8 Literatūras saraksts

Piezīme: bibliogrāfiskie ieraksti saglabāti oriģinālajā formā, lai netiktu sagrozīti autoru vārdi, žurnālu nosaukumi un citēšanas dati.

Pielikums

Pateicības

Šis darbs tika veikts Charité - Universitātsmedizin Berlin Medicīnas fakultātes Fizikālās medicīnas un rehabilitācijas klīnikā. Autore pateicas Dr. Reißhauer par tēmas uzticēšanu un sirsnīgo darba vadību.

Pateicība izteikta arī prof. Dr. Riemekasten, Frau Jahr, Frau Mathiske-Schmidt un Frau Pögel par atbalstu metodiskos un satura jautājumos, kā arī par kritisku darba izvērtēšanu.

Īpaša pateicība izteikta Frau Küchler par pacietīgo un kompetento palīdzību statistiskajā analīzē, kā arī Frau Rosumeck par atbalstu datorjautājumos darba noslēguma posmā. Personiska pateicība izteikta ģimenei par iespēju studēt medicīnu un atbalstu dažādās dzīves situācijās, kā arī Sebastian Krüger par pastāvīgu atbalstu.

Dzīves apraksts

Autores dzīves apraksts elektroniskajā darba versijā nav publicēts datu aizsardzības apsvērumu dēļ.

Apliecinājums ar zvērestu

«Es, Birte Sporbeck, apliecinu, ka iesniegto disertāciju par tēmu “Par dziļās oscilācijas un bioatgriezeniskās saites ietekmi uz subjektīvo slimības uztveri un audu atradnēm sklerodermijas gadījumā” esmu sagatavojusi patstāvīgi, izmantojot tikai norādītos avotus un palīglīdzekļus, bez neatļautas trešo personu palīdzības, un neesmu pilnībā vai daļēji iesniegusi citu darbu kopijas.»

Datums. Paraksts.