

Русский перевод диссертации

Источник: Birte Sporbeck, «Zum Einfluss von Tiefenoszillation und Biofeedback auf subjektive Krankheitswahrnehmung und Gewebefunde bei systemischer Sklerodermie», диссертация Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Из Клиники физической медицины и реабилитации медицинского факультета Charité - Universitätsmedizin Berlin.

ДИССЕРТАЦИЯ

О влиянии глубокой осцилляции и биологической обратной связи на субъективное восприятие болезни и тканевые показатели при системной склеродермии.

Для получения академической степени доктора медицины (Dr. med.). Представлена медицинскому факультету Charité - Universitätsmedizin Berlin Бирте Шпорбек из Дортмунда.

Рецензенты: 1. проф. д-р мед. Г. Римекастен; 2. проф. д-р мед. В. Фиалка-Мозер; 3. приват-доцент д-р мед. Г. Бурбах. Дата защиты диссертации: 08.04.2011.

Примечание к иллюстрации: Пауль Клее, «Забывшийся ангел», рисунок карандашом, 1939. На рисунке Пауля Клее, который сам страдал системной склеродермией, заметны изменения кистей, характерные для заболевания. Фонд Пауля Клее, Художественный музей Берна.

Содержание

1 Введение

2 Обсуждение проблемы

2.1 Эпидемиология, патогенез и классификация

2.2 Клиническая картина

2.3 Возможности терапии системной склеродермии

2.3.1 Физиотерапия при системной склеродермии

3 Цель и задачи исследования

4 Испытуемые и методы

5 Результаты

6 Обсуждение

7 Резюме и перспективы

8 Список литературы

Сокращения

Abb. - рисунок. ACR - American College of Rheumatology / Американская коллегия ревматологов. AWE - акральное время повторного согревания. VVP - пульсовая кривая. ECP - экстракорпоральная

фотоферез. HAQ - Health Assessment Questionnaire. MLD - мануальный лимфодренаж. MRHS - модифицированный кожный счёт Роднана. PAH - лёгочная артериальная гипертензия. PUVA - псорален + UVA. SC - кожная проводимость. SSc - системная склеродермия. TEMP - температура. TENS - чрескожная электрическая нервная стимуляция. TO - глубокая осцилляция. VAS / ВАШ - визуальная аналоговая шкала.

1 Введение

Системной склеродермией (синонимы: прогрессирующая системная склероза, склеродермия) в Центральной Европе страдают приблизительно 2 человека на 100 000 населения [1]. Заболевание считается одним из наиболее трудных для лечения ревматических заболеваний, так как представляет собой гетерогенную группу с многообразными клиническими проявлениями и различными вариантами течения [2].

Системная склеродермия относится к коллагенозам как хроническое воспалительное системное аутоиммунное заболевание сосудистого соединительного аппарата и внутренних органов. Сначала оно приводит к фиброзу, а при дальнейшем прогрессировании - к склерозу тканей.

Утолщение кожи является главным клиническим симптомом и важным дифференциально-диагностическим критерием при отграничении системной склеродермии от других коллагенозов [3]. Локальное утолщение кожи, поражение сухожилий, сухожильных влагалищ и синовиальной оболочки вызывают боль и нарушения функции суставов, что существенно снижает качество жизни. Микростомия создаёт не только эстетические проблемы, но и трудности при приёме пищи и уходе за зубами.

У 90% пациентов заболевание начинается с синдрома Рейно [4]. При этом сосудистые спазмы в ответ на холодовой или эмоциональный стимул сначала вызывают снижение перфузии ткани, а позднее могут приводить к язвообразованию, некрозам и даже потере пальцев.

Из-за недостаточного понимания этиологии и патогенеза терапия часто носит полипрагматический характер. Физические методы лечения используются давно, однако до сих пор они изучались главным образом в небольших наблюдательных исследованиях. В обзорной статье 1997 года [2] среди терапевтических средств названы ультразвук, СО₂-лазер, биологическая обратная связь, лечебная гимнастика и акупунктура. В Клинике физической медицины и реабилитации Charité - Universitätsmedizin Berlin проводились исследования саунотерапии и мягкой инфракрасной А-терапии [5,6].

В последние годы диагностические методы и параметры контроля течения в клинических исследованиях значительно улучшились. Тем не менее для повседневной клинической практики всё ещё отсутствуют достаточно пригодные методы ранней диагностики, индексы активности заболевания, индексы повреждений и надёжные прогностические критерии [7]. На момент написания работы не существовало и клинической рекомендации по системной склеродермии.

2 Обсуждение проблемы

2.1 Эпидемиология, патогенез и классификация

Системная склеродермия, далее обозначаемая как SSc, является редким хроническим воспалительным системным заболеванием сосудистого соединительного аппарата, в основе которого лежит чрезмерная продукция коллагена. Помимо локального или распространённого склероза и утолщения кожи, заболевание в различной степени поражает внутренние органы [8]. Название

происходит от греческих слов «skleros» - твёрдый и «derma» - кожа. Возможно, болезнь впервые была описана Cuzzio ещё в 1753 году [9].

Распространённость оценивается в 3-24 случая на 100 000 жителей [1]. Женщины болеют в 3-8 раз чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на возраст от 30 до 50 лет. Системная склеродермия встречается во всём мире; у представителей чёрной популяции, вероятно, риск заболевания выше, возраст манифестации ниже, а течение тяжелее [10]. Десятилетняя выживаемость значительно улучшилась: с 50% в 1970-х годах до современных 70-90% [1]. Смертность зависит от степени поражения органов, особенно сердца, лёгких и почек [1,10]. В настоящее время основными причинами смерти, связанными с заболеванием, являются лёгочный фиброз и лёгочная артериальная гипертензия (РАН) [1].

Системную склеродермию характеризуют три главных признака: повреждение кровеносных сосудов (микроангиопатия), резко усиленное образование коллагена и чрезмерный воспалительный иммунный ответ (аутоиммунность). Этиология заболевания остаётся во многом неизвестной, хотя в последние годы получены многочисленные сведения о патогенетических механизмах. Обсуждаются прямые и непрямые генетические предрасположенности [11-14], эпигенетические механизмы [15], факторы окружающей среды [16-18], а также инфекции цитомегаловирусом [19] и парвовирусом В19 [20] как факторы, модифицирующие течение.

Взаимодействие факторов, ведущих к заболеванию, очень сложно. Научно обоснованная гипотеза предполагает взаимодействие иммунной и сосудистой систем. Повреждение эндотелия мелких сосудов может вести к повышению проницаемости, отёкообразованию, инфильтрации Т-лимфоцитами и макрофагами, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Возникает дисбаланс регуляции сосудистого тонуса: усиливается влияние вазоконстрикторных веществ (эндотелин [21], серотонин) и нарушается действие вазодилататоров (оксид азота [4]). Следствием становится цикл фибробластной пролиферации, отложения коллагена и дальнейшей иммунной активации.

Стимуляция и пролиферация фибробластов связаны с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Особенно важны интерлейкины 4 и 6 [22], transforming growth factor beta (TGF-beta), connective tissue growth factor [23], platelet-derived growth factor [24] и фактор некроза опухоли alpha [25]. Фибробласты способствуют чрезмерной продукции коллагена типов 1 и 3, фибронектина и протеогликанов. Эти фибротические процессы инициируются и усиливаются эндотелинами [26]. Кроме того, обсуждается участие антител против фибробластов [27] и антител против коллаген-разрушающих матриксных металлопротеиназ 1 и 3 [28].

В результате формируется хроническая васкулопатия, вызывающая синдром Рейно, язвы, лёгочную артериальную гипертензию и острые почечные кризы [29], а также длительную воспалительную стимуляцию. Это приводит к чрезмерной миграции фибробластов, которые массивно откладывают коллаген во внеклеточном матриксе кожи и органов и отвечают за клинически значимый фиброз, то есть кожный склероз [30].

Для системной склеродермии характерна крайняя вариабельность клинической картины и прогрессирования болезни [31]. Поэтому начало терапии требует максимально точной классификации варианта заболевания. В настоящее время ориентируются на классификацию 1980 года, предложенную подкомитетом American College of Rheumatology (ACR) [32]. Единственным большим критерием считаются симметричные склеродермоподобные изменения кожи проксимальнее пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов. Малыми критериями являются склеродактилия, ямкообразные рубцы или потеря мягких тканей подушечек дистальных фаланг и бибазальный лёгочный фиброз. Критерии выполнены, если присутствует главный критерий или не менее двух из трёх малых критериев.

Первоначально специфичность оценивалась в 98%, а чувствительность в 97% [32], однако в клинической практике чувствительность оказалась ниже: ранние и лёгкие формы примерно в 30% случаев не распознавались [33,34]. Ранняя диагностика принципиальна, поскольку многие терапевтические подходы направлены на замедление прогрессирования и предотвращение дальнейшего повреждения органов. Диагностические методы в последние годы значительно улучшились; включение специфических антител и типичных изменений капилляроскопии могло бы существенно улучшить классификационные критерии [35]. Совместная рабочая группа ACR и European League Against Rheumatism (EULAR) работает над системой классификации, учитывающей новые данные [36].

2.2 Клиническая картина

Для учёта разных клинических форм болезни общепринятым стало описательное разделение на ограниченную системную и диффузную системную формы склеродермии [37]. Степень кожного поражения - только дистальнее локтя или также проксимальнее локтя - является важным критерием, поскольку она связана с поражением внутренних органов.

ТАБЛИЦА: Критерии различения ограниченной и диффузной системной склеродермии. Ограниченная форма: изменения кожи дистальнее локтей и/или коленей, возможно поражение лица; синдром Рейно обычно первый симптом; органное поражение развивается позднее, чаще мягче, но возможна РАН; часто антицентромерные антитела; прогноз обычно более благоприятный, кроме случаев РАН. Диффузная форма: изменения кожи проксимальнее локтей и/или коленей; синдром Рейно часто возникает почти одновременно с кожными изменениями; органное поражение раннее и частое - лёгкие, сердце, почки, желудочно-кишечный тракт; часто Anti-Scl-70; прогноз переменный, нередко течение быстрее.

Как первая манифестация ограниченной системной склеродермии у большинства пациентов возникает синдром Рейно. Склероз кожи пальцев рук и ног - ещё один ранний симптом. В дальнейшем часто развивается лёгкий лёгочный фиброз; в остальном внутренние органы либо не склерозируются, либо поражаются мягко и медленно. Для ранней диагностики важны антицентромерные антитела, анти-Th/To-антитела [38] и капилляроскопия ногтевого ложа [7]. Пациенты с этими признаками без кожного поражения иногда относятся к форме «склеродермия sine scleroderma», хотя неясно, является ли она самостоятельной формой [39].

При диффузной системной склеродермии склеродермоподобные изменения кожи выявляются не только на конечностях, но и на туловище. Синдром Рейно часто начинается менее чем за год до кожных изменений. Прогноз менее благоприятен, поскольку органные поражения возникают рано и часто. Пальпируемое трение сухожилий является частой находкой и связано с диффузной формой и неблагоприятным прогнозом [40]. У 20-40% выявляются антитела к ДНК-топоизомеразе 1 (Scl-70) [38], а при капилляроскопии - аваскулярные зоны [41].

Ранее выделявшийся CREST-синдром, названный по симптомам calcinosis cutis, Raynaud-синдром, эзофагеальная дисфункция, склеродактилия и телеангиэктазии [8], сейчас международно не используется как самостоятельная форма, поскольку относится к ограниченной системной склеродермии [39]. От системной склеродермии необходимо отличать ограниченную склеродермию (morphae), для которой характерны локальные кожные очаги и доброкачественное течение [42].

Воспаление и фиброз

Типичные кожные изменения начинаются преимущественно на кистях и сначала проявляются отёчной фазой: пациенты жалуются на напряжённые, опухшие и цилиндрически утолщённые пальцы. Затем постепенно развивается индуративная фаза с массивным утолщением и уплотнением дермы при истончённом эпидермисе. Оба слоя кожи прочно соединены с подлежащими тканями, что ограничивает подвижность кожи. Возникают снижение кожной складчатости, выпадение волос, уменьшение потоотделения, гипо- и гиперпигментации. Могут появляться телеангиэктазии на

ногтевом валике и лице. Лицо становится маскообразным, мимика ограничена. Часто наблюдаются уменьшение ротового отверстия с периоральными складками («кисетный рот») и укорочение уздечки языка.

Далее наступает атрофическая фаза [44]. Кожа становится тугой, напряжённой, бледной и восковидно блестящей; фаланги пальцев выглядят заострёнными («пальцы Мадонны»). Пациенты страдают от прогрессирующего ограничения сгибания пальцев и развития кожных и артрогенных контрактур, которые могут придавать кисти «когтеобразный» вид [45]. Рис. 1: «пальцы Мадонны». Рис. 2: «когтеобразная кисть».

В поздних стадиях возможны артралгии, суставные выпоты и отёки крупных и мелких суставов. Вероятно, они частично обусловлены утолщением кожи и выраженным тканевым напряжением [44]. Это усиливает боль, ограничивает функцию суставов и снижает качество жизни. При форме с поражением туловища склероз кожи грудной клетки может резко ограничивать дыхательные экскурсии [46].

Поскольку улучшение состояния кожи связано с более благоприятной выживаемостью [47,48], оценка кожного поражения имеет большое значение. Наиболее пригодным и воспроизводимым методом считается модифицированный кожный счёт Роднана (MRHS) [48-51]. При MRHS состояние кожи в 17 областях тела оценивается пальпацией по четырёхбалльной шкале от нормальной до выражено склерозированной [50,52]. Общий балл составляет от 0 до 51. Исследуются пальцы, кисти, предплечья, плечи, стопы, голени, бёдра, лицо, грудь и живот [49].

Несмотря на валидированность MRHS, есть данные, что он может быть недостаточно чувствителен к малым, но клинически значимым изменениям [53,54]. Кроме того, оценка зависит от исследователя; желательно, чтобы её проводил один обученный специалист [49]. В 2008 году Kuwahara предложил объективный метод Vesmeter, измеряющий твёрдость, эластичность и вязкость кожи [54].

Желудочно-кишечный тракт после кожи является наиболее часто поражаемой системой органов при SSc (75-90%) [57]. Это проявляется нарушением моторики пищевода с рефлюксом и дисфагией, мальабсорбцией и атонией кишечника [58]. Поражение сердца может включать миокардиальный фиброз, перикардит, миокардит, левожелудочковую недостаточность и нарушения ритма [44]. Частыми жалобами являются сухость глаз и рта, а также ухудшение состояния зубов и вкуса [44]. Клинические поражения нервной системы встречаются у 40% пациентов [59]. Нарушения сексуальной функции также нередки [60,61].

Наиболее опасным органным проявлением у пациентов с ограниченной системной склеродермией является лёгочная артериальная гипертензия. Первым указанием на поражение дыхательной системы может быть сниженная диффузионная способность по угарному газу [62]. Причиной могут быть повреждение лёгочных сосудов, альвеолит, лёгочный фиброз или их сочетание. Лёгочная гипертензия может возникать рано, встречается до 30% случаев и указывает на плохой прогноз [44].

Васкулопатия

По современным данным в основе системной склеродермии лежат три взаимодействующих патогенетических механизма: нарушение коллагенового обмена с массивным отложением коллагена и утолщением кожи, чрезмерный иммунный ответ и нарушение регуляции сосудистого тонуса. Васкулопатия является тяжёлым и очень ранним клиническим признаком и ведёт к различным осложнениям: синдрому Рейно, лёгочной артериальной гипертензии, мальнутриции или кардиальной микроангиопатии [63]. Одним из наиболее тяжёлых осложнений является почечный криз, который развивается примерно в 3-18% случаев. Особенно подвержены пациенты с диффузной системной склеродермией и быстро прогрессирующим кожным фиброзом в первые годы болезни [64].

Синдром Рейно встречается у 3-5% населения [65] и у 90% пациентов с SSc является первым симптомом периферической васкулопатии [4]. Maurice Raynaud впервые описал его как локальную асфиксию конечностей [66]. Он характеризуется сосудистыми спазмами пальцев, обычно провоцируемыми холодом или эмоциональным стрессом. Физиологическая вазоконстрикция предотвращает потерю тепла, но при синдроме Рейно возникает чрезмерная вазоспастическая реакция. Клинически наблюдается внезапное резко ограниченное ишемическое побледнение отдельных пальцев, затем синюшность и последующая реактивная гиперемия с покраснением. Это называется «трёхцветным феноменом» и часто сопровождается парестезиями [65]. Рис. 3: «синдром Рейно». Рис. 4: «акральные язвы».

Частота и тяжесть приступов Рейно летом при более высокой температуре значительно ниже, чем зимой [67]. Сосудистые спазмы при эмоциональном стрессе объясняются тем, что акральная иннервация осуществляется норадренергическими симпатическими волокнами, связанными с мозговыми центрами эмоциональной активности. Вегетативное напряжение повышает симпатический тонус и вызывает вазоконстрикцию [68].

Синдром Рейно чаще поражает указательные, средние и безымянные пальцы; большой палец часто остаётся незатронутым [69]. В дальнейшем на кончиках пальцев могут появляться язвы («некрозы типа укуса крысы»). Для продолжительности жизни они менее значимы, чем поражения лёгких, сердца и почек, но резко ограничивают функцию кистей в быту, вызывают сильную боль и стигматизацию. Язвы кончиков пальцев обусловлены нарушением кровоснабжения, а над межфаланговыми суставами и в области локтей могут возникать из-за натянутой или истончённой кожи и травм [44]. Возможны некрозы, которые при гангрене и инфекциях могут требовать ампутации. Факторами риска язв считаются диффузная системная склеродермия, мужской пол, более молодой возраст при первичном диагнозе синдрома Рейно и наличие анти-топоизомераза-I-антител [70].

Патогенетически различают первичный и вторичный синдром Рейно. Первичный возникает независимо от основного заболевания или провоцирующих факторов и составляет около 90% случаев [71]. Вторичный синдром Рейно чаще всего связан с коллагенозами и сосудистыми заболеваниями; также причинами могут быть повторные механические травмы и приём некоторых лекарств [71].

Диагноз ставится клинико-anamnestически и с применением холодной пробы, при которой измеряют кровоток в покое и динамику перфузии на холодной стимул. Акральное время повторного согревания отражает теплопроводность кожи и изменения кровотока [73]. Для оценки риска развития системной склеродермии полезен поиск антинуклеарных антител (ANA), который удаётся примерно в 90% случаев. При положительном результате определяются специфические для SSc антитела: антицентромерные, Anti-Scl-70 и Anti-RNA-полимераза-III. В сочетании с типичной микроангиопатией при капилляроскопии это даёт простую и полезную оценку риска [74].

Субъективная оценка болезни также включается в обследование. Частоту и длительность приступов можно фиксировать в «дневнике Рейно», а тяжесть - по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), что позволяет судить о нагрузке болезнью и активности [52,75]. ВАШ используются и для оценки артралгий в составе DAS 28 [52-3]. Оценка качества жизни по HAQ, SSc-HAQ и SF-36 позволяет получать данные о течении болезни и повседневной нагрузке [52,7].

2.3 Возможности терапии системной склеродермии

Главная проблема терапевтического ведения системной склеродермии - крайне индивидуальное и трудно прогнозируемое течение [31] и недостаточное знание этиологии и патогенеза. Терапия направлена на разные патогенетические «опоры» [46]: подавление воспаления, торможение кожного и органного склерозирования и улучшение микроциркуляции [42,46].

Противовоспалительная терапия

В качестве противовоспалительных средств используются нестероидные противовоспалительные препараты, например индометацин или напроксен [44]. Иммуносупрессоры, такие как азатиоприн и циклофосфамид, частично успешны [76]. Возможны фотохимиотерапевтические методы: PUVA-ванны и экстракорпоральная фотохимиотерапия / фотоферез (ЕСР) [77-79]. В целом исследования этих вариантов малоубедительны.

Антифибротическая терапия

D-пеницилламин долго считался эффективным препаратом для уменьшения фиброза [80], однако рандомизированное контролируемое исследование 1999 года не показало значимого эффекта на кожный фиброз [81]. Циклофосфамид и метотрексат также рассматриваются как антифибротические средства, но их эффекты были небольшими и с пограничной клинической значимостью [82-84]. Частичные успехи достигнуты при применении бозентана [85] и илопроста [86].

Терапия васкулопатии

Синдром Рейно как ранний симптом и характерный признак SSc связан с триггерами фибротического ремоделирования, язвообразования и прогрессирования до гангрены с риском потери пальцев [4,63]. Поэтому уменьшение частоты и тяжести приступов является важной целью терапии. Применяются разные препараты, но их эффект часто ограничен и может сопровождаться неприятными побочными действиями [29].

Используются антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), антагонист ангиотензина II лозартан и при сопутствующей гипертензии α 1-блокатор празозин. Для этих групп доказаны лишь умеренные эффекты на тяжесть и частоту синдрома Рейно [87-90]. Флуоксетин уменьшает тяжесть приступов, но не их частоту [91].

При тяжёлом синдроме Рейно и ишемических акральных язвах особенно рекомендуется илопрост [92-95]. Его свойства во многом соответствуют природному простагландину PGI₂. Для илопроста доказательная база лучше, чем для других названных веществ [92]. Применяются циклические внутривенные введения 3-5 дней, иногда до 21 дня [94,95]. Благодаря вазодилатирующему, противовоспалительному и антиагрегантному действию улучшаются акральные нарушения кровотока, вероятно также функция лёгких и кишечная резорбция [93]. При рефрактерных симптомах пробно применяются силденафил [96] для заживления язв [97] и бозентан для профилактики новых язв [85].

Из местных методов глицерилтринитрат улучшал кровоток и снижал частоту и интенсивность приступов Рейно [29]. Новые подходы включают инъекции ботулотоксина А [78] и периартериальную симпатэктомию [99]. Многие медикаментозные и хирургические методы имеют серьёзные побочные эффекты [29], поэтому их следует использовать после недостаточности поддерживающих мер: защиты всего тела от холода [65] и ухода за кожей жирными мазями.

Никотин в литературе рассматривается как фактор, ухудшающий синдром Рейно и его последствия [94,100]. В исследованиях с раздельным анализом мужчин и женщин эффект никотина был доказан только у мужчин; у женщин связь обнаружена с повышенным потреблением алкоголя [101,102]. Одно из самых тяжёлых осложнений васкулопатии - почечный криз; смертность от него в последние годы существенно снижена благодаря ACE-ингибиторам [103].

2.3.1 Физиотерапия при системной склеродермии

Для лечения периферических сосудистых осложнений и раннего противодействия контрактурам кожи и суставов адаптивная физиотерапия занимает центральное место, особенно потому, что, несмотря на прогресс фармакотерапии, удовлетворительной медикаментозной терапии пока нет.

Физические методы направлены на локальное воздействие на патологические изменения кожи, соединительной ткани и мышц, профилактику ограничений движений и модуляцию вегетативных процессов. Они также ориентированы на уменьшение боли и улучшение общего самочувствия [104]. Кожные и суставные проявления SSc и нарушенная акральная регуляция кровотока хорошо доступны физическим методам.

Термотерапия

Ожидаемые эффекты тепловых процедур: обезболивание, модуляция мышечного тонуса, повышение растяжимости кожи, усиление кровообращения и улучшение защитной функции. Нежелательным эффектом может быть усиление отёка. Тепло у пациентов с SSc изучалось неоднократно. Особенно эффективной оказалась инфракрасная А-терапия [5,105,106]. В исследовании Charité 2005 года у 58 пациентов серийная мягкая общая гипертермия инфракрасным А-излучением (780-1400 нм) снижала акральное время повторного согревания и улучшала синдром Рейно; также благоприятно менялись состояние кожи, функция лёгких и самочувствие [105]. Локальная парафиновая аппликация в сочетании с упражнениями для кистей улучшала подвижность кисти, скованность и эластичность кожи [107].

Ультразвуковая терапия

Ультразвук применяется локально [104]. Благоприятный эффект при системной склеродермии был описан ещё в 1956 году: у двух пациентов уменьшились боль, плотность кожи и скованность кистей [109]. Похожие эффекты наблюдались Uhlemann в 1990 году у 24 пациентов [110].

Двигательная терапия

Активные и пассивные упражнения могут предотвращать дерматогенные и артрогенные контрактуры и благоприятно влиять на васкуляризацию кожи [2]. Программа упражнений для рта у 10 пациентов с SSc улучшала открывание рта, приём пищи, речь и гигиену полости рта [111]. Программа растяжения пальцев у 45 пациентов улучшала подвижность суставов уже через месяц, эффект сохранялся через год [112].

Массажная терапия

Имеется хороший клинический опыт применения разных массажных техник. Вибрации способствуют расслаблению тканей; круговые и колебательные техники помогают гармонизировать дыхательные фазы; мягкие сотрясения показаны при ателектазах. Массаж может повышать температуру кожи через местную рефлекторную вазодилатацию [113]. Соединительнотканый массаж может улучшать сниженное насыщение кожи кислородом, характерное для SSc [114]. Мануальный лимфодренаж также полезен [115], поскольку в ранней стадии уменьшает отёки конечностей [116] и может положительно влиять на суставные боли за счёт симпатолитического эффекта [116]. Контролируемых исследований разных массажных техник пока нет; есть данные об улучшении местного кровотока после подводного массажа [117].

Электротерапия и глубокая осцилляция

Электроакупунктура и TENS, согласно обзорным данным, улучшают васкуляризацию кожи [2]. TENS повышает температуру кожи через рефлекторную вазодилатацию [118]. Описаны улучшения боли, кальциноза кожи, дисфагии и синдрома Рейно у пациента с SSc при низкочастотной TENS [119], а также уменьшение дисфагии у 17 пациентов [120].

Глубокая осцилляция (DEEP OSCILLATION®) в течение нескольких лет применялась в Charité у пациентов с системной склеродермией и лимфедемой. Первые исследования показали значительное снижение жалоб при вторичной лимфедеме молочной железы [121,122], особенно по состоянию кожи при фибротических изменениях. Терапевтическая концепция основана на пульсирующем

электростатическом поле, которое создаётся между руками терапевта и тканью пациента. В ритме выбранной частоты 5-200 Гц в соединительной ткани возникает глубокая осцилляция.

Система применяется для улучшения заживления ран [123], уменьшения гиалиноидной липодистрофии [124], после лучевой терапии и как дополнение к противоопухолевому лечению [125]. Особенно заметные успехи описаны при лимфедемах в сочетании с мануальным лимфодренажем [121,126]. Механизм действия до конца не выяснен. Предполагаются стимуляция лимфатического оттока, снижение мышечного тонуса, уменьшение боли через механическую стимуляцию болевых рецепторов и механическое влияние на коллагеновый обмен.

С параметрами, сходными с DEEP OSCILLATION®, работает биомеханическая стимуляция. В неконтролируемом исследовании у 8 пациентов с SSc она дала значимые улучшения гибкости кожи и заживления цифровых язв [127]. Это позволяет предполагать, что вибрационные массажные техники могут положительно влиять на акральную микроциркуляцию. Эффективность при синдроме Рейно ранее не изучалась.

Биологическая обратная связь

Методы биологической обратной связи применяются при разных заболеваниях, чтобы пациент мог осознать физиологические процессы и улучшить самовосприятие [128]. Biofeedback через измерение кожной проводимости, температуры кожи и пульсовой кривой уже используется при первичном синдроме Рейно [129-131]. Есть данные о возможной пользе при вторичном синдроме Рейно, связанном с коллагенозами [132], и при прогрессирующей системной склеродермии [133]. Ретроспективное исследование 23 пациентов показало повышение исходной температуры пальцев после тренинга Biofeedback у всех пациентов; улучшения субъективных жалоб (57%) и уменьшение язв (44%) сохранялись в долгосрочном наблюдении [132]. Другие вегетативно-модулирующие методы, такие как гипноз и аутогенная тренировка, также рекомендуются как поддерживающие методы лечения синдрома Рейно при SSc [134].

3 Цель и задачи исследования

В связи с недостаточной доказательной базой по физиотерапевтическим и физическим мерам у пациентов с SSc в данной работе исследуется возможное влияние глубокой осцилляции и Biofeedback на тканевые показатели и субъективное восприятие болезни по сравнению с контрольной группой.

С учётом предыдущего опыта ожидалось улучшение субъективной болезненной нагрузки и функциональных параметров при глубокой осцилляции [121-123,125,126,135]. По данным литературы о Biofeedback ожидалось улучшение кожного кровотока и вторично функциональных параметров и субъективного восприятия болезни [129,131-133].

Исследование должно было ответить на вопросы: 1) есть ли различия между группами по субъективной симптоматике или состоянию кожи; 2) есть ли краткосрочные или долгосрочные различия по временным точкам; 3) существуют ли факторы, влияющие на результаты терапии.

4 Испытуемые и методы

4.1 Пациентская выборка

4.1.1 Рекрутирование

Пациенты набирались с октября 2004 по февраль 2008 года через специализированный приём Клиники ревматологии проф. д-р Римекастен, группы самопомощи и сайт Клиники физической медицины и реабилитации Charité - Universitätsmedizin Berlin.

При совершеннолети и письменном согласии включались пациенты с SSc со стабильной фазой заболевания, у которых за последние три месяца не было инфузии илопроста, смены медикаментозной терапии или лечения глубокой осцилляцией.

Критерии включения: системная склеродермия, подтверждённая по критериям ACR; возраст 18-80 лет; оба пола; стабильная фаза заболевания; не менее 3 месяцев после илопроста или изменения медикаментов; доступность пациента; проведённое информирование; письменное согласие; отсутствие участия в других исследованиях.

Критерии исключения: острые воспаления; заразные кожные заболевания; активный туберкулёз; нелечёные тромбозы или сосудистые заболевания; нелечёные злокачественные заболевания; заболевания сердца; кардиостимулятор и другие электронные импланты; беременность; повышенная чувствительность к электрическим полям; отказ от хранения и передачи персональных медицинских данных в рамках протокола.

Было рекрутировано 76 потенциальных участников, но 42 не могли быть включены. Причины: Valentini Score >3 (n=12), слишком высокая временная нагрузка (n=11), сопутствующие заболевания (n=10), недавняя инфузия илопроста (n=4), слишком дальняя дорога (n=2), запланированный отъезд (n=1), отсутствие конкретного диагноза (n=1), участие в другом исследовании (n=1). В итоге включены 34 испытуемых: 30 женщин и 4 мужчины. Средний возраст составил 55 лет (28-71).

ТАБЛИЦА: Причины исключения из исследования. 12 - Valentini Score >3; 11 - слишком высокая временная нагрузка; 10 - сопутствующие заболевания; 4 - инфузия илопроста; 2 - слишком дальняя дорога; 1 - отъезд; 1 - нет конкретного диагноза; 1 - участие в другой работе.

Распределение в три группы проводилось блоками по 6 человек с помощью таблицы рандомизации, созданной Биомедицинским институтом Charité. Предварительное обследование с рандомизацией и клинические обследования выполнялись разными сотрудниками. На начало исследования 11 человек относились к контрольной группе, 12 получали глубокую осцилляцию, 11 - Biofeedback. Продолжительность каждого обследования составляла около двух часов. Участник мог прекратить участие в любой момент.

После завершения исследования данные всех трёх визитов имелись у 27 участников. 7 испытуемых прекратили участие досрочно: 5 после начала терапии и 2 после окончания терапии. Причины: несчастный случай или болезнь (2), инфузия илопроста во время исследования (2), неявка (2), отказ из-за распределения в контрольную группу (1).

4.1.2 Описание исследуемой популяции

ТАБЛИЦА: Исходные клинические параметры. Всего n=34; контроль n=11; глубокая осцилляция n=12; Biofeedback n=11. Возраст, медиана [min-max]: 57 [28-71], контроль 58 [51-66], ТО 55 [32-71], Biofeedback 53 [28-70]. Женский пол: всего 30 (88%), контроль 10 (91%), ТО 10 (83%), Biofeedback 10 (91%). Длительность болезни: 4,5 [0-26], контроль 1,5 [0-8], ТО 9 [1-26], Biofeedback 6 [4-20]. Valentini Score: 1,3 [0-3,0], контроль 1,0 [1,5-3,0], ТО 1,5 [0-3,0], Biofeedback 1,5 [0,5-3,0]. MRHS: 4,0 [0-45], контроль 2,0 [0-7], ТО 7,5 [2-45], Biofeedback 4,0 [0-22]. Язвы: 4 (12%), контроль 1, ТО 2, Biofeedback 1. Предшествующая физиотерапия: 20 (59%).

4.2 Ход обследования и лечения

4.2.1 Оценка терапевтического успеха вмешательства

Поскольку исследований физической терапии при системной склеродермии мало, не существует ни «золотого стандарта» терапии, ни единого стандарта оценки результата. В исследование включались методы, относящиеся к коже и субъективной болезненной нагрузке. Все обследования выполнялись во все три временные точки. Известных рисков диагностических процедур не было.

4.2.1.1 Специфические для SSc визуальные аналоговые шкалы (ВАШ)

Стандартизированные опросники хорошо зарекомендовали себя при ревматических заболеваниях для оценки общего здоровья и нагрузки болезнью [136]. Они включают пять визуальных аналоговых шкал, которые оценивают субъективные жалобы за предыдущую неделю: активность синдрома Рейно, цифровые язвы, желудочно-кишечные жалобы, дыхательные/лёгочные проблемы и общие болезнь-обусловленные жалобы. Пациенты отмечали оценку на линии 10 см, где 0 означает отсутствие нарушения, а 10 - очень сильное нарушение.

4.2.1.2 Состояние кожи - MRHS

MRHS является распространённым и хорошо валидированным методом оценки толщины кожи [48,49,50-52]. 17 областей тела оцениваются пальпацией по шкале 0-3: 0 - норма, 1 - слабое утолщение, 2 - умеренное, 3 - тяжёлое. Суммарный диапазон составляет от 0 до 51. Исследуются пальцы, кисти, предплечья, плечи, стопы, голени, бёдра, лицо, грудь и живот [49]. Рис. 5: бланк MRHS.

4.2.2 Терапевтические мероприятия

Исследование проспективно оценивало эффективность двух новых методов - DEEP OSCILLATION® и Biofeedback - в отношении SSc-обусловленной симптоматики. Сравнение с контрольной группой должно было показать, влияют ли методы на изучаемые параметры.

4.2.2.1 Глубокая осцилляция (DEEP OSCILLATION®)

Глубокая осцилляция - электромеханический метод, при котором с помощью электростатического притяжения и трения создаётся глубокая резонансная вибрация в ткани. С помощью аппаратов Nivamat® 200 или Deep Oscillation® между руками терапевта или ручным аппликатором и тканью пациента создаётся электростатическое поле низкой интенсивности ($U = 100-400$ В; $I = 150$ мкА). Терапия может проводиться терапевтом в виниловых перчатках как изолирующем слое и сочетаться с мануальными методами, прежде всего мануальным лимфодренажем. Терапевт и пациент подключаются к аппарату электродом; пациент держит электродный стержень, а электрод фиксируется на руке терапевта. В ритме выбранной частоты 5-200 Гц ткань пациента электростатически притягивается и отпускается, что создаёт глубинную резонансную вибрацию. Дополнительно действуют очень слабые электрические импульсы в микроамперном диапазоне.

Пациенты группы глубокой осцилляции в течение четырёх недель 12 раз получали мануальный лимфодренаж, поддержанный глубокой осцилляцией на кисти, предплечье и лице. Каждая процедура длилась один час: 15 минут центральной подготовки в форме лимфодренажа, затем по 15 минут с частотой 100 Гц для обеих верхних конечностей, затем 15 минут с частотой 30 Гц для лица. В группе было 12 человек, 10 женщин и 2 мужчины.

4.2.2.2 Биологическая обратная связь

Терапия Biofeedback проводилась через кожные датчики, которые измеряли кожную проводимость, температуру кожи, частоту дыхания, мышечную активность и пульсовую кривую на пальцах или лице. При экранной визуализации этих данных выполнялись релаксационные упражнения, дыхательные упражнения, стресс-тесты и визуализации. Целью было улучшить восприятие вегетативной реакции и научиться осознанно влиять на неё.

Пациенты получали, как и группа глубокой осцилляции, по одному часу Biofeedback три раза в неделю в течение четырёх недель. После акклиматизации к температуре помещения около $24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ и при прогрессивной мышечной релаксации по Jacobson регистрировались кожная проводимость, температура пальца, пульс/частота сердца, мышечная активность предплечья и дыхательная частота. Использовался ProComp Infinity™ Encoder фирмы Thought Technology Ltd. и программа BioGraph

Infiniti Version 3. Пациентов также просили применять технику релаксации дома. Группа Biofeedback включала 11 пациентов, 10 женщин и 1 мужчину.

Риски глубокой осцилляции при соблюдении критериев исключения неизвестны. Риски Biofeedback также неизвестны. Контрольная группа в течение трёх месяцев не получала исследуемых вмешательств и продолжала прежние терапии. После завершения исследования ей была предложена возможность пройти один из методов. В контроле было 11 пациентов, 10 женщин и 1 мужчина.

4.3 Дизайн исследования

Исследование было моноцентрическим, трёхрукавным, однослепым, рандомизированным контролируемым. Исследователи были ослеплены; двойное ослепление было невозможно из-за характера методов. Схема: 220 пациентов в специализированном приёме; 76 рекрутированы; после критериев включения и исключения 34 включены; рандомизация на контроль (n=11), глубокую осцилляцию (n=12) и Biofeedback (n=11); T1 начало, T2 окончание терапии, T3 follow-up через 12 недель. В каждой точке использовались ВАШ, MRHS, стресс-тест и дневник Рейно.

4.4 Защита данных

Данные фиксировались в опроснике, бланке обследования и компьютерной программе. Обработка данных выполнялась согласно Берлинскому закону о защите данных. Согласие на просмотр и передачу данных получали отдельно от согласия на участие. Таблица рандомизации была создана Институтом медицинской биометрии Charité. Перед рандомизацией пациента письменно и устно информировали о сути, целях, преимуществах и рисках; пациент давал согласие. На начало исследования имелось положительное заключение этической комиссии Charité (EA 1/100/05; NCT00946738).

4.5 Статистическая обработка

Анализ выполнялся в SPSS 16.0 for Windows. Использовался принцип intention-to-treat для всех рандомизированных испытуемых независимо от прекращения терапии и нарушений протокола. Пропущенные значения не заменялись. Из-за предположения о ненормальном распределении применялись непараметрические тесты. Для описания использовали медиану. Равномерность распределения количественных данных проверялась тестом Kruskal-Wallis, качественных - Chi-square. Для различий средних по нескольким зависимым переменным применяли MANOVA с повторными измерениями и при необходимости Post-Hoc тест Dunnett T3. Вторичные параметры анализировались множественной линейной регрессией.

4.6 Методическая критика

Так как изучались физиотерапевтические методы, ослепление пациентов было невозможно. Контрольная группа без вмешательств ограничивает интерпретацию, так как эти пациенты не ожидали улучшения от новой терапии. Для немедикаментозных исследований плацебо-контролируемые и ослеплённые дизайны очень трудно реализуемы [144]. Стандартизация измерений особенно проблематична при синдроме Рейно, поскольку результаты зависят от температуры и сезона [67]. Набор пациентов 2004-2008 годов и 12-недельное наблюдение не всегда приходилось на один сезон. Оценка MRHS также была сложной: оптимально её должен проводить один обученный специалист [49], что не всегда было возможно.

5 Результаты

5.1 Описание исходной популяции

За исключением длительности заболевания и модифицированного кожного счёта Роднана (MRHS), между тремя группами не было значимых различий на момент начала терапии.

ТАБЛИЦА: Исходные параметры (ТО = глубокая осцилляция). Число пациентов: всего 34, контроль 11, ТО 12, Biofeedback 11. Женский пол: 30 (88%), 10 (91%), 10 (83%), 10 (91%). Возраст: 57 [28-71], 58 [51-66], 55 [32-71], 53 [28-70], $p=0,337$. Длительность болезни: 4,5 [0-26], 1,5 [0-8], 9 [1-26], 6 [4-20], $p=0,004$. Тип SSc: ограниченная 23 (68%), контроль 9 (82%), ТО 6 (50%), Biofeedback 8 (73%); диффузная 9 (27%), контроль 1, ТО 5, Biofeedback 3; $p=0,013$. Valentini Score: $p=0,324$. MRHS: всего 4,0 [0-45], контроль 2,0 [0-7], ТО 7,5 [2-45], Biofeedback 4,0 [0-22], $p=0,031$. Физиотерапевтическая предыстория: всего 20 (59%), $p=0,254$. Сезон начала терапии значимо не различался, $p=0,899$.

Тест Chi-square для типа SSc, статуса курения и язв из-за малого числа случаев был невозможен, но медианы указывали на сопоставимость. Дневники Рейно, предусмотренные дизайном, не анализировались, так как были заполнены только четырьмя испытуемыми.

5.2 Влияние терапии на SSc-обусловленную симптоматику и состояние кожи

5.2.1 Субъективная симптоматика - ВАШ

Субъективные болезнь-обусловленные жалобы оценивались по пяти ВАШ: синдром Рейно (VAS 1), язвы (VAS 2), желудочно-кишечные симптомы (VAS 3), лёгочные проблемы (VAS 4) и общие жалобы (VAS 5) за предыдущие 7 дней. Оценка проводилась в начале терапии (Т1), после 4 недель (Т2) и при follow-up через 12 недель (Т3). На Т1 значимых различий между группами не было.

ТАБЛИЦА: Исходные значения ВАШ. VAS 1: контроль 3,83 [0-7,5], ТО 6,44 [0-8,2], Biofeedback 4,89 [0-8,6], $p=0,197$. VAS 2: 3,17 [0-6,9], 5,43 [0-9,9], 0,48 [0-9,6], $p=0,471$. VAS 3: 4,44 [0-6,2], 2,35 [0-8,7], 3,89 [0-9,4], $p=0,859$. VAS 4: 4,30 [0-6,9], 6,04 [0-8,5], 1,39 [0-5,2], $p=0,126$. VAS 5: 5,17 [0-6,5], 6,74 [0-9,0], 2,39 [0-8,4], $p=0,070$.

По синдрому Рейно (VAS 1) в контрольной группе медиана от Т1 до Т2 увеличилась на 1,71 балла. В группе глубокой осцилляции наблюдалось снижение на 0,16 балла. В группе Biofeedback снижение составило 3,35 балла до 1,54. При Т3 контроль увеличился на 1,21 балла, тогда как обе терапевтические группы снизились: глубокая осцилляция на 0,74, Biofeedback на 1,65.

ТАБЛИЦА: VAS 1. Т1: контроль 3,83; ТО 6,44; Biofeedback 4,89. Т2: контроль 5,54; ТО 5,83; Biofeedback 1,54. Т3: контроль 5,04; ТО 5,70; Biofeedback 3,24.

По язвам (VAS 2) снижение было как в контрольной группе, так и в обеих терапевтических группах. В контроле наблюдались сильные колебания. В группе ТО снижение через 4 недели составило 1,04 балла, в Biofeedback - 0,47; при follow-up снижение в ТО достигло 3,56, в Biofeedback - 0,48 до 0,00.

ТАБЛИЦА: VAS 2. Т1: контроль 3,17; ТО 5,43; Biofeedback 0,48. Т2: контроль 0,76; ТО 4,39; Biofeedback 0,07. Т3: контроль 2,48; ТО 1,87; Biofeedback 0,00.

По желудочно-кишечной симптоматике (VAS 3) в контроле через 4 недели было снижение на 2,43 балла. Biofeedback также дал снижение (-0,87), тогда как ТО показала увеличение на 2,04. При follow-up только Biofeedback сохранял умеренное снижение (-0,82); контроль и ТО увеличились.

По лёгочным проблемам (VAS 4) через 4 недели контроль снизился на 2,56 балла, ТО - на 1,87, а Biofeedback немного увеличился. При follow-up снижение было в контроле на 0,3, в ТО на 0,61 и в Biofeedback на 0,02 до 0,00. Исходный показатель Biofeedback был почти нулевым, поэтому возможность дальнейшего снижения была ограничена.

Общие жалобы (VAS 5) в контроле оставались относительно стабильными. В группе ТО медиана снижалась на протяжении наблюдения: на 0,09 к Т2 и на 0,74 к Т3. В Biofeedback медиана, напротив, возрастала на 0,15 к Т2 и на 0,63 к Т3.

Описательная статистика позволяет предположить положительный эффект ТО и Biofeedback на синдром Рейно. Biofeedback дал выраженное снижение, более чем на 3 балла к Т2. В контроле значения ухудшались. Для язв оба метода также выглядели благоприятно, но похожее снижение было и в контроле. Biofeedback, возможно, благоприятно влиял и на желудочно-кишечные симптомы.

ТАБЛИЦА: MANOVA с повторными измерениями. VAS 1: группа $p=0,008$, время $p=0,788$, взаимодействие $p=0,244$. VAS 2: $p=0,912 / 0,471 / 0,588$. VAS 3: $p=0,439 / 0,072 / 0,359$. VAS 4: $p=0,865 / 0,369 / 0,046$. VAS 5: $p=0,707 / 0,886 / 0,514$.

Для жалоб, связанных с синдромом Рейно (VAS 1), выявлены высокозначимые различия между группами ($p=0,008$). Для лёгочных жалоб (VAS 4) было значимое взаимодействие ($p=0,046$), но последующий Dunnett Post-Нос не выявил значимых различий ни между группами, ни по времени.

ТАБЛИЦА: Dunnett Post-Нос для VAS 4. Контроль/ТО: $p=0,949$ краткосрочно, $p=0,850$ долгосрочно. Контроль/Biofeedback: $p=0,922$ и $p=0,703$. ТО/Biofeedback: $p=0,815$ и $p=0,904$.

Для VAS 2, VAS 3 и VAS 5 значимых различий внутри и между группами не было. Для VAS 1 последующий анализ показал: Biofeedback через 4 недели значимо снижал нагрузку от синдрома Рейно по сравнению с контролем ($p=0,003$); улучшение сохранялось и при follow-up ($p=0,024$). Значит, выявлены и краткосрочный, и долгосрочный эффекты. При ТО при follow-up также был эффект по сравнению с контролем, но только как статистическая тенденция ($p=0,054$).

ТАБЛИЦА: Dunnett Post-Нос для VAS 1. Контроль/ТО: $p=0,150$ краткосрочно, $p=0,054$ долгосрочно. Контроль/Biofeedback: $p=0,003$ и $p=0,024$. ТО/Biofeedback: $p=0,106$ и $p=0,751$.

5.2.2 Состояние кожи - MRHS

Состояние кожи оценивали по толщине кожи. Исходные значения MRHS, несмотря на рандомизацию, значимо различались между группами.

ТАБЛИЦА: MRHS исходно. Контроль 2,00 [0-7], ТО 7,50 [2-45], Biofeedback 4,00 [0-22], $p=0,031$.

В контроле медиана MRHS от Т1 до Т2 увеличилась на 3,5 балла. В группе ТО также было увеличение на 3,5. Biofeedback снизил медиану на 2,0. При сравнении Т1 и Т3 контроль снизился на 5,5 до 0,0, ТО снизилась на 2,0, Biofeedback остался на 2,0. Так как значения MRHS не были равномерно распределены, дальнейшее исследование средних не проводилось.

ТАБЛИЦА: MRHS. Т1: контроль 2,00; ТО 7,50; Biofeedback 4,00. Т2: контроль 5,50; ТО 11,00; Biofeedback 2,00. Т3: контроль 0,00; ТО 8,00; Biofeedback 2,00.

5.3 Влияние вторичных параметров

Эффекты терапии на Raynaud-ассоциированную VAS 1 дополнительно проверялись множественной линейной регрессией. Исходный VAS, MRHS и сезон не имели мешающего влияния. Для краткосрочного эффекта средняя разница между Т1 и Т2 по всем группам составила 5,808 ($p=0,004$). Это увеличение снижалось с возрастом: более пожилые пациенты сильнее выигрывали от терапии; на каждый год приходилось снижение $-0,078$ ($p=0,013$). Более длительная болезнь ухудшала результат: $+0,099$ на год ($p=0,093$). Biofeedback улучшал результат: $-4,253$ ($p=0,000$). ТО также улучшала: $-2,666$ ($p=0,005$), но эффект был слабее.

Для долгосрочного эффекта между T3 и T1 картина была похожей: более старший возраст связан с лучшим результатом (-0,105 в год; $p=0,004$). Biofeedback сохранял улучшение (-3,270; $p=0,002$), ТО тоже (-2,196; $p=0,013$). Длительность болезни уже не имела значимого влияния.

ТАБЛИЦА: Множественная линейная регрессия. Константа: краткосрочно 5,808 $p=0,004$; долгосрочно 7,132 $p=0,002$. Возраст: -0,078 $p=0,013$; -0,105 $p=0,004$. Длительность болезни: 0,099 $p=0,093$. Biofeedback: -4,253 $p=0,000$; -3,270 $p=0,002$. ТО: -2,666 $p=0,005$; -2,196 $p=0,013$. Положительные значения указывают на ухудшение, отрицательные - на улучшение.

6 Обсуждение

Настоящая работа является первой проспективной рандомизированной контролируемой работой, изучившей эффект глубокой осцилляции (DEEP OSCILLATION®) и Biofeedback по сравнению с контролем на симптоматику системной склеродермии у пациентов со стабильным заболеванием. Несмотря на малую выборку, был выявлен положительный эффект Biofeedback на SSc-ассоциированную симптоматику Рейно, что указывает на высокую эффективность. Глубокая осцилляция в этом отношении выглядела несколько менее эффективной.

Одно из возможных объяснений: пациенты группы Biofeedback получали фактически более длительное терапевтическое воздействие, поскольку их просили продолжать освоенную методику дома после окончания 4-недельного курса. Более длительный терапевтический интервал мог улучшить как краткосрочный, так и особенно долгосрочный эффект.

6.1 Глубокая осцилляция (DEEP OSCILLATION®)

Глубокая осцилляция уже применяется при лимфедеме [121] и может дополнять мануальный лимфодренаж, который часто используется у пациентов с SSc [126]. Первое контролируемое исследование показало значительное уменьшение боли и отёка при вторичной лимфедеме молочной железы, когда MLD поддерживался DEEP OSCILLATION®, по сравнению с MLD без неё [121,122]. В нашей работе положительное влияние DEEP OSCILLATION® на субъективную симптоматику было подтверждено тенденцией к снижению Raynaud-ассоциированной ВАШ при follow-up ($p=0,054$).

Другие исследования показывают положительный эффект DEEP OSCILLATION® на отёчные кожные припухлости. Gasbarro et al. в неконтролируемом исследовании 20 пациентов показали значительное уменьшение объёма отёка и толщины подкожной клетчатки при лимфедеме ноги [125]. Theys et al. также наблюдали уменьшение отёка при глубокой осцилляции в сочетании с мануальным лимфодренажем [126].

С параметрами, сходными с DEEP OSCILLATION®, работает биомеханическая стимуляция. Klyscz и соавт. у 6 из 8 пациентов с диффузной SSc получили значимое улучшение кожного счёта и расстояния «палец-пол» [127]. В настоящем исследовании влияние на уменьшение кожной припухлости или толщины кожи показать не удалось. MRHS уже исходно значимо различался между группами, поэтому дальнейший анализ был невозможен. Также оценка MRHS не всегда проводилась одним и тем же исследователем, что ограничивает точность.

Тенденциозная польза глубокой осцилляции при симптоматике Рейно, вероятно, связана с сочетанием стимуляции лимфатического оттока, снижения мышечного тонуса, механической стимуляции болевых рецепторов и влияния на коллагеновый обмен. Эти механизмы ещё нуждаются в проверке. На сегодняшний день *in vitro* показаны главным образом иммуностимулирующий и ранозаживляющий эффекты [123,135].

Положительное влияние на заживление ран было подтверждено только косвенно и без статистической значимости через ВАШ по язвам. В начале исследования язвы имели только 4 пациента (12%), что ограничивает выводы. В целом глубокая осциляция не полностью оправдала ожидания как индивидуализируемая мобильная электрическая массажная терапия. Возможные причины - малая выборка, температурные влияния и слишком короткий терапевтический интервал. Возможно, для оптимальной оценки требуется более длительное лечение. Также следует обсудить, насколько MRHS пригоден для отслеживания небольших, но клинически значимых изменений кожи; для будущих исследований целесообразно добавить отдельную ВАШ для отёка и напряжения кожи.

6.2 Биологическая обратная связь

Для Biofeedback как вегетативно-модулирующего метода в литературе уже есть данные о пользе при первичном [129-131] и вторичном синдроме Рейно [132,133]. Ретроспективный анализ 23 карт пациентов с синдромом Рейно показал повышение температуры пальцев после Biofeedback, уменьшение субъективных жалоб у 57% и уменьшение язв у 44%; эффекты сохранялись в долгосрочном наблюдении [132].

В нашем исследовании эти результаты подтвердились: изменения Raynaud-ассоциированной ВАШ (VAS 1) показали значимый краткосрочный эффект ($p=0,003$) и долгосрочный эффект ($p=0,024$) по сравнению с контролем.

Положительное влияние на симптомы, вызванные язвами, чётко показать не удалось, так как язвы были только у четырёх пациентов. В обеих терапевтических группах значения снижались в ходе лечения и к follow-up, тогда как в контроле колебались. Это косвенно может указывать на уменьшение субъективных жалоб при Biofeedback, но статистически значимых различий не было.

Другие методы релаксации, модулирующие вегетативную систему, такие как гипноз и аутогенная тренировка, также рекомендуются при синдроме Рейно у пациентов с SSc [134]. Механизм Biofeedback может быть связан со снижением симпатической активности. Акральная иннервация осуществляется норадренергическими симпатическими волокнами, связанными с центрами эмоциональной активности. Вегетативное напряжение повышает симпатический тонус и вызывает вазоконстрикцию [68]. Biofeedback с релаксацией, возможно, устойчиво снижает симпатическую активность, уменьшает чрезмерную вазоконстрикцию, улучшает кровоснабжение и повышает температуру акральной зоны.

Этот механизм согласуется с исследованиями тепловой терапии у пациентов с SSc: мягкая инфракрасная А-гипертермия снижала акральное время повторного согревания и улучшала синдром Рейно, состояние кожи, функцию лёгких и самочувствие [105]. Местная парафиновая терапия в сочетании с упражнениями для кисти также улучшала подвижность, скованность и эластичность кожи [107]. В настоящем исследовании улучшения кожного состояния от Biofeedback не выявлено, но исходное кожное поражение было небольшим.

Ограничением является использование субъективного симптома как главного критерия. Его трудно объективировать, и он подвержен влиянию ожиданий пациента. Такой плацебо-эффект трудно исключить в немедикаментозных исследованиях [144]. Однако глубокая осциляция, потенциально более подверженная плацебо-эффекту, не превосходила Biofeedback. Возможные плацебо-эффекты в контрольной группе также следует учитывать.

Другой проблемой была стандартизация измерений из-за сезонного влияния на акральный кровоток. Watson описывал летнее улучшение симптоматики Рейно до 50% [67]. Этот фактор учитывался в регрессионном анализе и не влиял на результат терапии.

Выборка была малой: из 220 скринированных пациентов в исследование включены только 34. Причина - специализированная помощь в крупном центре: многие пациенты уже участвовали в других исследованиях или получали терапии, несовместимые с критериями включения.

В целом Biofeedback обеспечивает значимое улучшение субъективных жалоб при SSc-ассоциированном синдроме Рейно как в краткосрочном, так и в долгосрочном эффекте. Работа подтверждает текущие данные в проспективном контролируемом дизайне. Для оценки длительного результата нужны исследования с более долгим наблюдением. Хотя польза глубокой осцилляции была только тенденциозной, хороший клинический опыт с методом является основанием для дальнейших крупных контролируемых исследований. Положительные изменения были видны, несмотря на более тяжёлое и продолжительное заболевание в терапевтических группах, что оправдывает более активную интеграцию изученных физиотерапевтических методов в терапевтические концепции SSc.

7 Резюме и перспективы

Системная склеродермия (SSc) - редкое хроническое воспалительное системное аутоиммунное заболевание сосудистого соединительного аппарата, относящееся к коллагенозам. Клиническое проявление, течение и прогноз сильно варьируют и плохо прогнозируются [31]. Главная характеристика - фиброз и затем склероз кожи, а также в разной степени внутренних органов. У 90% пациентов болезнь начинается с синдрома Рейно [4], при котором сосудистые спазмы на холод или эмоции сначала вызывают гипоперфузию, а затем могут вести к язвам, некрозам и потере пальцев.

Медикаментозная терапия направлена на подавление воспаления, улучшение микроциркуляции и влияние на коллагеновый метаболизм [42,46]. Физические методы являются ценным дополнением и применяются давно, но до сих пор изучались только в небольших наблюдениях.

Настоящая работа является первой проспективной рандомизированной контролируемой работой, проверившей эффект глубокой осцилляции и Biofeedback на SSc-обусловленную симптоматику по сравнению с контролем у пациентов со стабильным заболеванием. Пациенты терапевтических групп лечились три раза в неделю в течение четырёх недель; через 12 недель выполнялось контрольное обследование.

Впервые в рандомизированном контролируемом дизайне подтверждён ранее предполагавшийся обезболивающий эффект Biofeedback на SSc-ассоциированную симптоматику Рейно [132,133]. Несмотря на малую выборку 34 пациента, выявлен положительный эффект, что указывает на высокую эффективность. Глубокая осцилляция в этом отношении выглядела несколько менее эффективной.

Для остальных жалоб, оцененных SSc-специфическими ВАШ и MRHS, значимых различий внутри и между группами не было. В будущих исследованиях важно продлить наблюдение и определить, какое изменение ВАШ считать клинически значимым; клинически предполагается 10%, но исследований пока недостаточно.

Результаты Biofeedback и глубокой осцилляции указывают на устойчивую пользу физиотерапевтических методов, особенно Biofeedback, при вторичном синдроме Рейно. Долгосрочные исследования должны показать, возможна ли длительная или постоянная редукция симптоматики Рейно и требуется ли периодическое повторное обучение пациента. Так как синдром Рейно при системной склеродермии возникает рано и резко снижает качество жизни, физиотерапевтические методы следует активнее включать в лечение пациентов с SSc.

Необходимы дальнейшие интенсивные исследования для уточнения открытых вопросов и оптимизации диагностики и оценки терапевтического успеха. Настоящая работа является вкладом в закрытие этих пробелов.

8 Список литературы

Библиографические записи сохранены в исходной форме, чтобы не исказить имена авторов, названия журналов, годы, страницы и индексы цитирования. Названия источников в оригинале являются частью научного библиографического описания.

1. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 9(5).Mar 2010, S. A311-A318. Epub 2009 Nov 10.
2. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): An integrated challenge in rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 78. 1997, S. 767-773.
3. Akesson A, Fiori G, Krieg T, van den Hoogen FHJ, et al. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29). 2003, S. 5-8.
4. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 22(4). Nov 1996, S. 675-694.
5. Meffert H, Buchholtz I, Brenke A. Milde Infrarot-A-Hyperthermie zur Behandlung der systemischen Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 176. 1990, S. 683-686.
6. Brenke A, Brenke R. Saunatherapie der systemischen Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 177. 1991, S. 225-231.
7. Genth E, Krieg T. Systemische Sklerose-Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol* 65. 2006, S. 268-274.
8. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Jena : Urban&Fischer, 2004. S. 1036-1037.
9. Capusan I. Curzio's case of scleroderma (letter). *Ann Intern Med* 76(1). 1972, S. 146.
10. Valentini G, Black C. Systemic Sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16(5). Dec 2002, S. 807-816.
11. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 44(6). Jun 2001, S. 1359-1362.
12. Tan FK, Wang N, Kuwana M, Chakraborty R, et al. Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum* 44(4). Apr 2001, S. 893-901.
13. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, Moreda R, et al. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere LITERATURVERZEICNIS autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J Clin Invest* 89(4). Apr 1992, S. 1208-1213.
14. Mayes M, Reveille JD. *Epidemiology, demographics and genetics*. [Buchverf.] Furst D Clements P. Systemic Sclerosis. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2004, S. 1-15.
15. Jüngel A, Distler J, Gay S, Distler O. Epigenetic modifications – novel therapeutic strategies for SSC? *Open Arthritis J* (in press). 2010.
16. Ohtsuka T, Yamazaki S. Increased prevalence of human parvovirus B19 DNA in systemic sclerosis skin. *Br J Dermatol* 150(6). Jun 2004, S. 1091-1095.

17. Hausteiu UF, Andereg U. Silica induced scleroderma--clinical and experimental aspects. *J Rheumatol* 25(10). Oct 1998, S. 1917-1926.
18. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 17(1). Jan 2005, S. 86-90.
19. Lunardi C, Bason C, Navone R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalo virus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nature Medicine* 6. 2000, S. 1183-1186.
20. Ferri C, Zakrzewska K, Lngombardo G, et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 17. 1999, S. 718-720.
21. Pearson JD. The endothelium: its role in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 50 Suppl 4. Nov 1991, S. 866-871.
22. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Human recombinant interleukin-4 induces proliferation and interleukin-6 production by cultured human skin fibroblasts. *Clin Immunol Immunopathol* 63(2). May 1992, S. 182-187.
23. Dziadzio M, Usinger W, Leask A, Abraham D, et al. N-terminal connective tissue growth factor is a marker of the fibrotic phenotype in scleroderma. *QJM* 98(7). Jul 2005, S. 485-492. Epub 2005 Jun 13.
24. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res* 95(1). 9. Jul 2004, S. 109-116. Epub 2004 Jun 3.
25. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interferon-gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 35(1). Jan 1992, S. 67-72. LITERATURVERZEICNIS
26. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 21(10). Oct 1994, S. 1838-1844.
27. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 46(6). Jun 2002, S. 1602-1613.
28. Nishijima C, Hayakawa I, Matsushita T, Komura K, et al. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 138(2). Nov 2004, S. 357-363.
29. Riemekasten G, Sunderkotter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 45 Suppl 3. 2006, S. iii49-iii51.
30. Krieg T, Perlish JS, Mauch C, Fleischmajer R. Collagen synthesis by scleroderma fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci* 460. 1985, S. 375-386.
31. Sollberg S, Krieg T. Systemische Sklerodermie. *Hautarzt* 46. 1995, S. 587-601.
32. Masi AT, Rodnan GP, Medsger T, et al. Preliminary criteria of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23(5). 1980, S. 581-590.
33. Nadashkevich N, Davis P, Fritzler MJ. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit* 10(11). 2004, S. CR615-CR621.
34. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 44(3). Mar 2001, S. 735-736.
35. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 25(5). Sep-Oct 2007, S. 754-757.
36. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 26. 2007, S. 1401-1409.

37. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15. 1988, S. 202-205.
38. Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, et al. Autoantibodies in systemic sclerosis: clinical interest and diagnosis approach. *Annales de Biologie Clinique* 67(3) revue générale. Mai-Jun 2009, S. 273-281.
39. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. Feb 2010. LITERATURVERZEICNIS
40. Steen VD, Medsger TA jr. The palpable tendon friction rub: An important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 40(6). 6. Jun 1997, S. 1146-1151.
41. Valentini G. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Auto Rev* 2. 2003, S. 370-376.
42. Fritsch P. *Lehrbuch für Dermatologie und Venerologie*. Berlin, Heidelberg, New York : Springer-Verlag, 2004.
43. Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, et al. Arthritis in scleroderma. *BR J Rheumatol* 34. 1995, S. 831-837.
44. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 24(5). Sep-Oct 2006, S. 374-392.
45. Rudolph RI, Leyden JJ. Physiatics for deforming linear scleroderma. *Arch Dermatol* 112. 1976, S. 995-997.
46. Sönnichsen N, Brenke A, Witt C. Klinik und Therapie der progressiven systemischen Sklerodermie. *Dtsch med Wschr*. Mar 1992, S. 427-431.
47. Steen VD, Medsger TA jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 44(12). Dec 2001, S. 2828-2835.
48. Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 47. 2008, S. v44-v45.
49. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, et al. Inter- and intra-observer variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 22(7). 1995, S. 1281-1285.
50. Brennan P, Silman A, Black C, Bernstein R. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. *Br J Rheumatol* 31. 1992, S. 457-460.
51. Pope JE, Baron M, Bellamy N, Campbell J, et al. Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *J Rheumatol* 22(7). Jul 1995, S. 1271-1276.
52. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, et al. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol* 30. 2003, S. 1630-1647.
53. Furst DE, Khanna D, Matucci-Cerinic M, Clements P, et al. Systemic sclerosis - continuing progress in developing clinical measures of response. *J Rheumatol* 34(5). May 2007, S. 1994-2000, S. 1994-2000. LITERATURVERZEICNIS
54. Kuwahara Y, Shima Y, Shirayama D, Kawai M, et al. Quantification of hardness, elasticity and viscosity of the skin of patients with systemic sclerosis using a novel sensing device (Vesmeter): a proposal for a new outcome measurement procedure. *Rheumatology* 47. 2008, S. 1018-1024.
55. Smyth AE, MacGregor AJ, Murkerjee D, Brough GM, et al. A cross-sectional comparison of three self-reported functional indices in scleroderma. *Rheumatology* 42. 2003, S. 732-738.
56. Sandqvist G, Hesselstrand R, Eberhardt K. A longitudinal follow up of hand involvement and activities of daily living in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 38(4). 2009, S. 304-310.
57. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 35(12 Pt 2). Dec 2006, S. 1952-1965.
58. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 27(3). Sep 1998, S. 563-594.

59. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 49(12). Dec 1992, S. 1292-1295.
60. Hong P, Pope JE, Ouimet JM, Rullan E, Seibold JR. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31(3). Mar 2004, S. 508-513.
61. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 172(2 Pt 1). Feb 1995, S. 580-587.
62. Owens GR, Follansbee WP. Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 91(1). Jan 1987, S. 118-127.
63. Sunderkotter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 45 Suppl 3. 2006, S. iii33-iii35.
64. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA jr, Ziegler GL, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 76(5). May 1984, S. 779-786.
65. Distler M, Distler J, Ciurea A, et al. Evidenzbasierte Therapie des Raynaud- Syndroms. *Z Rheumatol* 65. 2006, S. 285–289. LITERATURVERZEICHNIS
66. Raynaud M. Local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities 1862. New researches on the nature and treatment of local asphyxia of the extremities
67. Translated by Barlow. New Sydenham Society, London. 1988.
68. Watson HR, Robb R, Belcher G, Belch JJ. Seasonal variation of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 26(8). Aug 1999, S. 1734-1737.
69. Persson, RB. Energie-und Wärmehaushalt, Thermoregulation. [Buchverf.] Lang F, Thews G Schmidt RF. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg : Springer Verlag, 2005, S. 888-909.
70. Chikura B, Moore TL, Manning JB, Vail A, et al. Sparing of the thumb in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 47. 2008, S. 219-221.
71. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post- hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodermie). *J Rheumatol* 36(7). Jul 2009, S. 1470-1476. Epub 2009 Jun 1.
72. Sunderkötter C, Riemekasten G. Raynaud phenomenon in dermatology. Part 1: Pathophysiology and diagnostic approach. *Hautarzt* 57. 2006, S. 819–828; quiz
- 829.
73. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 158. 1998, S. 595–600.
74. Meffert H, Lemke U, Meffert B, Sönnichsen N. Wiedererwärmung, Wärmeleitfähigkeit und Durchblutung der Haut bei Gesunden und Sklerodermie kranken. *Dermatol Monatsschr* 160. 1974, S. 282-290.
75. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 58. 2008, S. 3902–3912.
76. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 46(9). Sep 2002, S. 2410-2420.
77. Hunzelmann N, Moinzadeh P, Genth E, Krieg T, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis LITERATURVERZEICHNIS despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther* 11(2):R30. 2009, S. R30. Epub 2009 Mar 4.
78. Aragane Y, Kawada A, Maeda A, Isogai R, et al. Disseminated scleroderma of japanese patient succesfully treated with bath PUVA photochemotherapy. *J Cutan Med Surg* . 2001, S. 135-139.
79. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 54. 2006, S. 793-799.

80. Wollina U, Oelzner S, Looks A, Hipler UC, et al. Progressive systemische Sklerodermie- Behandlungsergebnisse unter extrakorporaler Photopherese. *Hautarzt* 50. 1999, S. 637–642.
81. Sattar MA, Guindi TR, Sugathan TN. Penicillamine in systemic sclerosis: a reappraisal. *Clin Rheumatol* 9. 1990, S. 517-522.
82. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D- penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double- blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42. 1999, S. 1194–1203.
83. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354. 2006, S. 2655–2666.
84. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 25. 2006, S. 205-212.
85. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 35. 1996, S. 364-372.
86. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 50(12). Dec 2004 , S. 3985-3993.
87. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud’s phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 19(5). Sep-Oct 2001, S. 503-
88. LITERATURVERZEICHNIS
89. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44. 2001, S. 1841-1847.
90. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud’s phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2. 2000, S. CD000956.
91. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, et al. A double-blind study of prazosin in the treatment of Raynaud’s phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 120. 1984, S. 329-331.
92. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud’s phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallelgroup, controlled trial. *Arthritis Rheum* 42. 1999, S. 2646-2655.
93. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud’s phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxf)* 40. 2001, S. 1038-1043.
94. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud’s phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2000, S. CD000953.
95. Riemekasten G, Jepsen H, Burmester GR, Hiepe F. Iloprostgabe über 21 Tage als wirksame Therapie bei der progressiven systemischen Sklerodermie- Fallbeschreibung und Literaturübersicht. *Z Rheumatol* 57. 1998, S. 118-124.
96. Riemekasten G. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie des Raynaud-Syndroms und akraler Ulzerationen. *Z Rheumatol* 64(2). Mar 2005, S. 90-92.
97. Milio G, Corrado E, Genova C, Amato C, et al. Iloprost treatment in patients with Raynaud’s phenomenon secondary to systemic sclerosis and the quality of life: a new therapeutic protocol. *Rheumatology (Oxford)* 45(8). Aug 2006, S. 999-1004. Epub 2006 Feb.
98. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud’s phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 112(19). Nov 2005, S. 2980-2985.

99. Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol* 32(12). Dec 2005, S. 2440-2442.
- LITERATURVERZEICHNIS
100. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am* 34(3). Mar 2009, S. 446-452.
101. Li Z, Smith BP, Holden M, Koman LA. Periarterial sympathectomy of the foot for the treatment of necrotizing Raynaud's phenomena. *J Reconstr Microsurg* 25(2). Feb 2009, S. 133-137; Epub 2008 Dec 1.
102. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* 28. 2009, S. 807-813.
103. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum* 42(2). Feb 1999, S. 306-310.
104. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. Smoking, Alcohol Consumption, and Raynaud's Phenomenon in Middle Age. *The American Journal of Medicine*
105. 2007, S. 264-271.
106. Strange G, Nash P. The manifestations of vasculopathy in systemic sclerosis and its evidence-based therapy. *Int J Rheum Dis* 12(3). Sep 2009, S. 192-206.
107. Callies R, Danz J, Lindau P. Physiotherapeutische Gesichtspunkte bei progressiver Sklerodermie. *Z Gesamte Inn Med* 31(2). Jan 1976, S. 50-51.
108. Foerster J, Fleischanderl S, Wittstock S. Infrared-Mediated Hyperthermia is effective in the treatment of scleroderma-associated Raynaud's phenomenon. *J Invest Dermatol* 125(6). Dec 2005, S. 1313-1316.
109. Meffert H, Scherf H-P, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie. *Internat Sauna Arch* 9. 1992, S. 149-158.
110. Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 26(16). 19. August 2004, S. 981-987.
111. Fricke R. Ganzkörperkältetherapie. *Zeitschr Phys Med Baln Med Klim* 15. 1986, S. 311-312.
112. Tuchman LS. Role of ultrasound in scleroderma. A preliminary report of two cases. *Am J Phys Med* 35. 1956, S. 118-120.
113. Uhlemann C, Abendroth K, Callies R, Gassel M. Multiple daily ultrasound treatment of patients with progressive systemic scleroderma. *Dermatol Monatsschr* 176(5-6). 1990, S. 323-326.
- LITERATURVERZEICHNIS
114. Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Investig* 7(3). Sep 2003, S. 175-178. Epub 2003 Jul 9.
115. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 33(8). Aug 2006, S. 1586-1592.
116. Skull CW. Massage-physiologic basis. *Arch Phys Med* 261. 1945, S. 159-163.
117. Matucci-Cerinic M, Kahaleh BM, LeRoy EC. The vascular involvement in systemic sclerosis. [Buchverf.] Furst D, Clements P editors. *The pathogenesis of systemic sclerosis*. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995, S. 200-221.
118. Mainusch HP. Sklerodermie schneller erfolgreich behandeln-ein Klinikkonzept mit manueller Lymphdrainage. *Phys Ther* 1. 1997, S. 23-25.
119. Werner GT, Eder U, Lohmann J. Systemic sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 79(4). Apr 1998, S. 471.
120. Meffert H, Lemke U, Fehlinger R, Schwarz R, et al. Der Einfluß der Unterwassermassage auf Wiedererwärmung, Wärmeleitfähigkeit und Durchblutung der Haut bei progressiver Sklerodermie. *Dermatol Monatsschr* 161(7). Jul 1975, S. 551-555.

121. Abraam SE, Asiddao CB, Reynolds AC. Increased skin temperature during trans- cutaneous electrical stimulation. *Anesth Analg (Cleveland)* 59. 1980, S. 22-25.
122. Kaada B. Systemic sclerosis: succesful treatment of ulcerations, pain, Raynaud's phenomenon, calcinosis and dysphagia by transcutaneous nerve stimulation. A case report. *Acupunct Electrother Res* 9. 1993, S. 31-44.
123. Sallam H, McNearney TA, Doshi D, Chen JD. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves upper GI symptoms and balances the sympathovagal activity in scleroderma patients. *Dig Dis Sci* 52(5). May 2007, S. 1329-1337.
124. Jahr S, Schoppe B, Reissbauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* 40(8). 2008, S. 645-650.
125. Reißbauer A, Schoppe B, Jahr S. Evaluation of the effect of DEEP OSCILLATION® (HIVAMAT®200) on tissue changes of the breast in patients with secondary breast lymphedema. 51(17). 2007, S. 30. LITERATURVERZEICHNIS
126. Mikhalchik E, Titkova S, Anurov M, et al. Wound healing effects of Deep Oscillation®. 1st International Conference on Skin and Environment, Moscow-St Petersburg. 1-6. Juni 2005, S. 71.
127. Korkina L, et al. Behandlung der gynoiden Lipodystrophie (Cellulitis) mit Deep Oscillation®: eine klinische Pilotstudie. 1992, S. Roma, Italy.
128. Gasbarro V, Bartoletti R, Tsolaki E, et al. Role of Hivamat (Deep Oscillation®) in the treatment for the lymphedema of the limbs. *Eur J Lymphol* 16. 2006, S. 13-15.
129. Theys S, et al. Manual drainage with or without Deep Oscillation® in lower extremity oedema. 2007, S. Yvoir, Belgium.
130. Klyszcz T, Rassner G, Guckenberger G, Jünger M. Biomechanical stimulation therapy. A novel physiotherapie method for systemic sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 1999, S. 309-316.
132. Rief W, Bierbaumer N. Biofeedback - Grundlagen, Indikationen, Kommunikation, praktisches Vorgehen in der Therapie. Stuttgart, Deutschland : Schattauer GmbH, 2006.
133. Freedman RR, Lynn SJ, Ianni P, Hale PA. Biofeedback treatment of Raynaud's disease and phenomenon. *Biofeedback Self Regul* 6(3). Sep 1981, S. 355-365.
134. Keefe FJ, Surwit RS, Pilon RN. A 1-year follow-up of Raynaud's patients treated with behavioral therapy techniques. *J Behav Med* 2(4). Dec 1979, S. 385-391.
135. Keefe FJ, Surwit RS, Pilon RN. Biofeedback, autogenic training, and progressive relaxation in the treatment of Raynaud's disease: a comparative study. *J Appl Behav Anal* 13(1). Spring 1980, S. 3-11.
136. Yocum DE, Hodes R, Sundstrom WR, Cleeland CS. Use of biofeedback training in treatment of Raynaud's disease and phenomenon. *J Rheumatol* 12(1). Feb 1985, S. 90-93.
137. Wilson E, Belar CD, Panush RS, Ettinger MP. Marked digital skin temperature increase mediated by thermal biofeedback in advanced scleroderma. *J Rheumatol* 10(1). Feb 1983, S. 167-8.
138. Seikowski K, Weber B, Haustein UF. Zum Einfluß der Hypnose und des autogenen Trainings auf die akrale Durchblutung und die Krankheitsverarbeitung bei Patienten mit progressiver Sklerodermie (PS). *Hautarzt* 46. 1995, S. 94-101.
139. Mikhalchik E, Titkova S, Anurov M, Suprun M, et al. Effects on blood parameters of Deep Oscillation®. 1st International Conference on Skin and Environment, Moscow-St Petersburg. 1-6. June 2005, S. 59. LITERATURVERZEICHNIS
140. Steen VD, Medsger TA jr. The value of the health assessment questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 40(11). Nov 1997, S. 1984-1991.

141. Brenke R, Siems W. Adjuvante Therapie beim Lymphödem. Lymphol/Lymphologie aktuell 20. 1996, S. 25-29.
142. Kohl F. Progressive muscle relaxation according to E. Jacobson. A modern relaxation technique. Med Monatsschr Pharm 25(3). Mar 2002, S. 77-87.
143. Jacobson E. Entspannung als Therapie. Progressive Relaxation in Theorie und Praxis. Stuttgart : Klett-Cotta, 6. Auflage 2006 (Erstauflage 1990).
144. Sachs L, Hedderich J. Angewandte Statistik. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 2004.
145. Trampisch HJ, Windeler J, Ehle B, Lange S. Medizinische Statistik. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1997.
146. Bortz J, Lienert GA. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Berlin Heidelberg New York : Springer-Verlag, 1998.
147. Weiß, C ed. Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin Heidelberg New York : Springer Verlag, 2005.
148. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer "Placebo in der Medizin". Dtsch Arztebl 107(28-29). 19. Juli 2010, S. 1417-1421.

Приложение

Благодарности

Настоящая работа была выполнена в Клинике физической медицины и реабилитации медицинского факультета Charité - Universitätsmedizin Berlin. Автор благодарит д-р Reißhauer за предоставление темы и внимательное руководство работой.

Также выражена благодарность проф. д-р Riemekasten, Frau Jahr, Frau Mathiske-Schmidt и Frau Pögel за поддержку в методических и содержательных вопросах, а также за критическое чтение работы.

Особая благодарность адресована Frau Küchler за терпеливую и компетентную поддержку при статистической обработке, а также Frau Rosumeck за помощь с компьютерными вопросами на завершающем этапе. Личная благодарность выражена семье, обеспечившей возможность медицинского обучения и поддержку, а также Sebastian Krüger за постоянную поддержку.

Биография

Биография автора не опубликована в электронной версии работы по причинам защиты персональных данных.

Заявление под присягой

«Я, Бирте Шпорбек, заявляю, что представленную диссертацию на тему “О влиянии глубокой осцилляции и биологической обратной связи на субъективное восприятие болезни и тканевые показатели при склеродермии” написала самостоятельно, использовала только указанные источники и вспомогательные средства, не пользовалась недопустимой помощью третьих лиц и не представляла копии других работ даже частично».

Дата. Подпись.