



THE EFFECT OF THE HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON THE QUALITY OF LIFE AND THE STATE OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

EFEKAT HIPERBARIČNE OKSIGENOTERAPIJE NA KVALITET ŽIVOTA I STANJE MIKROCIRKULACIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Božidar Pocevski¹, Slavica Pavlov Dolijanović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Institut za reumatologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: bozidar.pocevski@gmail.com

Abstract

Introduction: Systemic sclerosis (SSC) is a rare, chronic, progressive, severe illness with unknown etiology and characteristics of impaired microcirculation. The effect of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) is reflected in the efficiency of pure oxygen under pressure greater than atmospheric and it is main indication for the application in the state of disturbed microcirculation.

Aim: The aim was to examine the effect of HBOT on the quality of life and the state of microcirculation in patients with SSc.

Material and methods: The research represents retrospective study which involved 18 female patients with SSc. All patients completed the HAQ, SySQ and TIFS questionnaires and all basic laboratory analyzes, as well as total anti-nuclear antibodies (ANA), anti-centromer antibodies (ACA), and anti-topoisomerase-1 antibodies (Anti-Scl-70). Rodnan skin score, capillaroscopy, and diffusion spirometry were made and values of forced vital capacity (FVC) and lung diffusion capacity for carbon monoxide (DLco) were taken.

Results: FVC values were 96.61 ± 13.44 (78 - 122) before departure, but after treatment they were 115.94 ± 16.69 (82 - 135). DLco values were 73.61 ± 6.63 before departure, after departure results were 87.33 ± 9.30 . ANA antibodies were positive in 38.9%, ACA were positive in 22.2%, and Anti-Scl-70 were positive in 16.7%. The mean value of ESR was 20.5 (4 - 42) before going to the hyperbaric chamber, and after departure it was 12 (3 - 27).

Conclusion: Our research has shown that HBOT has a significant effect on patients with SSc, but further research is needed to determine the exact effect of HBOT on this disease.

Keywords:

systemic sclerosis,
chronic disease,
microcirculation,
internal medicine,
hyperbaric
oxygenotherapy



Sažetak

Uvod: Sistemska skleroza (SSc) je retka, hronična, progresivna, teška bolest nepoznate etiologije koja se karakteriše oštećenjem mikrocirkulacije. Efekat hiperbarične oksigenoterapije (HBOT) ogleđa se u efikasnosti čistog kiseonika pod pritiskom većim od atmosferskog i jedna je od glavnih indikacija za primenu kod stanja narušene mikrocirkulacije. **Cilj:** Cilj našeg rada je bio da se ispita efekat HBOT na kvalitet života i stanje mikrocirkulacije kod bolesnika sa SSc.

Materijal i metode: Ispitivanje predstavlja retrospektivnu studiju kojom je obuhvaćeno 18 pacijenata ženskog pola sa SSc. Svi pacijenti su popunili Upitnik za procenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ), Upitnik za sistemsku sklerozu (*Systemic Sclerosis Questionnaire*, SySQ) i Upitnik za ocenu težine bolesti i funkcijske sposobnosti (TIFS) i svima su uzete osnovne laboratorijske analize, kao i totalna anti-nuklearna antitela (ANA), anti-centromerna antitela (ACA) i anti-topoizomeraza-1 antitela (*Anti-Scl-70*). Urađeni su Rodnanov kožni indeks, kapilaroskopija, spirometrija sa difuzijom i uzete su vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i difuzionog kapaciteta pluća za ugljen-monoksid (DLco).

Rezultati: Vrednosti FVC su bile $96,61 \pm 13,44$ (78 - 122) pre odlaska, da bi posle izlaska iz barokomore iznosile $115,94 \pm 16,69$ (82 - 135). Vrednosti DLco su pre odlaska bile $73,61 \pm 6,63$, da bi posle odlaska rezultati bili $87,33 \pm 9,30$. Anti-nukleusna antitela su bila pozitivna kod 38,9%, ACA kod 22,2%, a *Anti-Scl-70* kod 16,7%. Srednja vrednost sedimentacije iznosila je 20,5 (4 - 42) pre odlaska u barokomoru, da bi nakon izlaska bila 12 (3 - 27).

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da HBOT ima značajan efekat kod bolesnika sa SSc, ali su potrebna dalja istraživanja kako bi se utvrdio tačan efekat HBOT na ovu bolest.

Ključne reči:

sistemska skleroza, hronična bolest, mikrocirkulacija, interna medicina, hiperbarična oksigenoterapija

Uvod

Sistemska skleroza (SSc) je retka, hronična, progresivna, teška bolest nepoznate etiologije, sa patogeneom koju karakterišu upalne, fibrozne i vaskularne promene koje su vidljive na koži, a dešavaju se i u unutrašnjim organskim sistemima (1). Sve to posledica je aktivacije imunskog mehanizma koji pokreće razvoj upale i stvaranje vlakana vanćelijskog veziva koja se talože u zidovima krvnih sudova kože i unutrašnjih organa. Ovaj proces uslovljava pojavu zadebljanja kože (sklerodermije) i oštećenja visceralnih organa – najčešće pluća, srca, bubrega i digestivnog sistema. Bolest se najčešće javlja između 30. i 50. godine života, gde žene obolevaju 3-4 puta češće od muškaraca. Dosadašnja terapija SSc usmerena je na uticaj promene na krvnim sudovima, na ispravljanje nenormalnosti u radu imunskog sistema i na smanjivanje pojačane funkcije fibroblasta.

Hiperbarična oksigenacija u terapiji SSc dovodi do smanjenja aktivnosti bolesti, prevenira komplikacije bolesti i još uvek je predmet naučnih istraživanja, a jedna je od glavnih indikacija za primenu kod stanja narušene mikrocirkulacije. Standardni protokoli lečenja sistemske skleroze, nažalost, nisu uvek uspešni, te je ispitivanje adjuvantnih metoda, kao što je hiperbarična oksigenoterapija (HBOT) u lečenju bolesti, opravdano (2).

Cilj našeg rada je bio da se ispita efekat HBOT na kvalitet života i stanje mikrocirkulacije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom.

Materijal i metode

Ispitivanje predstavlja retrospektivnu studiju koja je sprovedena na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Istraživanjem je obuhvaćeno 18 pacijenata ženskog pola sa postavljenom dijagnozom limitirane sistemske skleroze na osnovu kriterijuma Američke reumatološke asocijacije (3).

Svim bolesnicima su uzimani osnovni podaci (pol, starost, pušenje, dužina trajanja bolesti), kao i anamnestički podaci (zatezanje lica i šaka, pojava telangiektazija, difuzni otok šaka i ožiljci na jagodicama, aktivne ulceracije, kalcinoza, otežano gutanje i stomadne tegobe, brzo zamaranje i osećaj lupanja srca). Osnovne laboratorijske analize obuhvatile su sedimentaciju eritrocita, a imunoserologija je obuhvatila anti-nuklearna antitela (ANA), anti-centromerna antitela (ACA) i anti-topoizomeraza-1 antitela (*anti-Scl-70*).

Rodnanov kožni indeks (engl. *Rodnan Skin Score*, RSS) korišćen je za procenu stepena rasprostranjenosti i težine nastalih sklerodermnih promena u zavisnosti od anatomskog predela koji je zahvaćen. Obuhvata 17 oblasti, sa procenom debljine kože od 0 do 3: 0 – normalna koža, 1 – zadebljala koža, 2 – zadebljala koža tako da ne može da se uštine, 3 – tesna koža. Ukupne vrednosti indeksa su dobijene sabiranjem vrednosti svih 14 oblasti koje se ispituju, pa tako maksimalna moguća vrednost iznosi 60.

Za ocenu težine bolesti i funkcijske sposobnosti pacijenta korišćen je Upitnik za ocenu težine bolesti i funkcijske sposobnosti (TIFS) validiran od strane dr Ostojića (4). Sastoji se od 23 pitanja grupisanih u 4 dela koji su vezani za gastrointestinalne probleme, koštanomišićna oštećenja,

circulacione poremećaje i teškoće sa disanjem. Odgovori se odnose kako na period javljanja simptoma (0 – nikad, 1 – retko, 2 – često, 3 – stalno), tako i na intenzitet (0 – ne, 1 – blago, 2 – umereno, 3 – jako) i jačinu poteškoća usled određene aktivnosti (0 – bez poteškoća, 1 – uz male poteškoće, 2 – uz velike poteškoće, 3 – ne mogu). Maksimalna vrednost dobijena zbirom iznosi 69.

Za ocenu stanja pacijenata i procenu težine bolesti korišćen je Upitnik za sistemsku sklerozu (engl. *Systemic Sclerosis Questionnaire*, SySQ) (5). Čini ga 12 opštih, kardio-pulmonalnih, koštanomišićnih i gastrointestinalnih simptoma sa ukupno 32 stavke, pri čemu se svaka stavka ocenjuje od 0 do 3: 0 - bez poteškoća, 1 - uz male poteškoće, 2 - uz velike poteškoće, 3 - uz stalne poteškoće. Maksimalna vrednost dobijena zbirom iznosi 96.

Za procenu funkcionalne nesposobnosti obolelih od SSc najčešće se upotrebljava Upitnik za procenu zdravstvenog stanja i kvaliteta života (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) kojeg čine 8 sekcija sa pitanjima vezanim za svakodnevne aktivnosti bolesnika: oblačenje, ustajanje, hranjenje, šetanje, održavanje higijene, odevanje, hvatanje, spoljašnje aktivnosti (6). U proceni dobijenih odgovora koristi se četvorostepena Likertova skala sa ponuđenim ocenama: 0 – bez poteškoća, 1 – nešto teže, 2 – vrlo teško, 3 – ne može uopšte. Dobijena zbirna vrednost odgovora se deli sa 8, pri čemu se dobija numerička vrednost HAQ indeksa (od 1 do 3) – broj sa dve decimale. Indeks HAQ ima 3 ocene: ocena 1 ukazuje na lako smanjenje funkcija u svakodnevnom životu (umerena funkcijska nesposobnost), ocena 2 pokazuje ozbiljno oštećenje u svim segmentima svakodnevnog života (teška nesposobnost), ocena 3 označava potpunu nesposobnost uz korišćenje tuđe nege i pomoći (invalidnost).

Stanje kapilara je ispitivano semikvantitativnom metodom kapilaroskopije (7). Promene su klasifikovane kao: tip 0 – normalan nalaz, tip I – nespecifične promene, tip II – prošireni kapilari uz mala avaskularna područja, tip III – prošireni kapilari uz velika avaskularna područja, tip IV – veoma velika avaskularna područja.

Stanje pluća procenjivano je indirektno na osnovu vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) i difuzionog kapaciteta za ugljen-monoksid (DLco). Vrednosti FVC manje od 80% i DLco manje od 75% smatrane su patološkim.

Statistička obrada podataka

Za deskripciju numeričkih varijabli korišćeni su aritmetička sredina i standardna devijacija ili medijana i opseg, u zavisnosti od prisustva normalne raspodele. Normalna raspodela je testirana matematičkim i grafičkim metodama. Kategorijalne varijable su izražene apsolutnim i relativnim brojevima u formi n (procent).

Tabela 1. Vrednosti analiza kod pacijenata sa SSc pre i posle primenjenog tretmana HBOT

Vrednosti parametara	Pre barokomore	Posle barokomore	p
Rodnanov kožni indeks	7,5 (2 - 31)	3 (0 - 18)	< 0,001
FVC	96,61 ± 13,44	115,94 ± 16,69	< 0,001
DLco	73,61 ± 6,63	87,33 ± 9,30	< 0,001
SE	20,5 (4 - 42)	12 (3 - 27)	< 0,001

Za poređenje numeričkih podataka pre i posle primenjenog tretmana korišćen je studentov T-test za vezani uzorak ili Vilkoksonov (*Wilcoxon*) test ekvivalentnih parova, u zavisnosti od normalnosti raspodele. Sve statističke metode su smatrane značajnim ukoliko je $p \leq 0,05$. Analiza podataka je izvedena u programu *IBM SPSS*, verzija 21.0.

Rezultati

U ispitivanje je uključeno 18 žena sa dijagnozom SSc. Polovina ispitanika je bila nezaposlena. Prosečna starost ispitanika je bila $56,78 \pm 11,31$ godina (raspon od 29 do 68 godina). Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 4,5 godine (raspon od 2 do 10 godina). Zabeleženo je i 6 pušača (33,3%).

Zastupljenost tegoba kod pacijenata obuhvatala je zatezanje kože lica kod 9 pacijenata (50%), zatezanje kože šaka kod 13 pacijenata (72,2%). Telangiektazije su bile prisutne kod 9 (50%), a difuzni otok na šakama kod 7 pacijenata (38,9%). Aktivne ulceracije imalo je 8 bolesnika (44%) i isti broj je razvio ožiljke na jagodicama prstiju. Kalcinoza na dlanovima i prstima je zabeležena kod 5 pacijenata (27,8%), a otežano gutanje i stomadne tegobe imalo je 6 bolesnika (33,3%). Brzo zamaranje prijavilo je 8 pacijenata (44,4%), a lupanje srca je osećalo 7 pacijenata (38,9%). Sedam pacijenata je bilo ANA pozitivno, 7 pacijenata je bilo ACA pozitivno i 3 pacijenta su imala Anti-Scl-70 antitela.

U toku hiperbarične oksigene terapije svi pacijenti su bili na pulsnoj dozi ciklofosfamida 1 g mesečno.

Pre odlaska u barokomoru 6 bolesnika (33,3%) je imalo tip II kapilaroskopskog nalaza, 6 bolesnika (33,3%) je imalo tip III kapilaroskopskog nalaza i 6 bolesnika (33,3%) je imalo tip IV kapilaroskopskog nalaza. Nakon izlaska iz barokomore kod 2 bolesnika došlo je do promene kapilaroskopskog nalaza iz tipa III u tip II.

Prosečne vrednosti FVC pre odlaska u barokomoru bile su $96,61 \pm 13,44$ (rang 78 - 122), a nakon izlaska iz barokomore bile su $115,94 \pm 16,69$ (rang 82 - 135), što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,001$). Kod samo 2 pacijenta registrovane su vrednosti $FVC \leq 80\%$ (80, 78%), da bi nakon izlaska iz barokomore vrednosti FVC bile $> 80\%$ (100, 132%) (**tabela 1**).

Prosečna vrednost DLco pre odlaska u barokomoru iznosila je $73,61 \pm 6,63\%$ od predviđenog, da bi nakon izlaska iz barokomore iznosila $87,33 \pm 9,30\%$ od predviđenog, što je predstavljalo statistički značajnu razliku ($p < 0,001$) (**tabela 1**).

Tabela 2. Vrednosti upitnika pre i posle odlaska u barokomoru

Upitnici	Pre barokomore	Posle barokomore	p
HAQ	0,60 (0 - 2,88)	0,35 (0 - 1,75)	< 0,003
SySQ	15,5 (4 - 48)	9 (3 - 31)	< 0,001
TIFS	17,5 (2 - 29)	9 (2 - 19)	< 0,001

Vrednosti TIFS upitnika pre odlaska u hiperbaričnu komoru iznosile su 17,5 (2 - 29), da bi nakon izlaska iznosile 9 (2 - 19) sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,001$) (tabela 2).

Upitnik HAQ imao je vrednosti 0,60 (0 - 2,88) pre odlaska u barokomoru, odnosno 0,35 (0 - 1,75) nakon izlaska, što je činilo statistički značajnu razliku ($p < 0,003$) (tabela 2).

Upitnik SySQ dao je vrednosti koje se statistički značajno razlikuju, pa su iste pre tretmana iznosile 15,5 (4 - 48), odnosno 9 (3 - 31) nakon tretmana (tabela 2).

Vrednosti Rodnanovog kožnog indeksa pre terapije su bile 7,5 (2 - 31), dok su posle terapije bile 3 (0 - 18), što je ukazalo na statistički značajnu razliku ($p < 0,001$) (tabela 1).

Srednja vrednost sedimentacije iznosila je 20,5 (rang 4 - 42) pre odlaska u barokomoru, da bi nakon izlaska iz iste bila 12 (rang 3 - 27), pa je ukazivala na statistički značajnu razliku ($p < 0,001$) (tabela 1).

Diskusija

Kako je malo dostupnih radova na ovu temu u svetској literaturi i kod nas, istraživanje i rad na polju hiperbarične medicine predstavlja svojevrsni izazov. U zavisnosti od etiologije, ulceracije dele slične finalne posledice, kao što je hipoksija tkiva, najverovatnije zbog oslabljene periferne cirkulacije. Studije su pokazale da uz ostale terapijske postupke, HBOT može biti vredna terapijska alatka (8).

Sistemska skleroza u najvećem broju slučajeva počinje promenama na koži, pa smo kao prikladnu metodu za određivanje uzeli Rodnanov kožni indeks, koji je osnov za razlikovanje limitiranog i difuznog oblika, tj. dobar dijagnostički metod za diferencijaciju, dobar pokazatelj aktivnosti i ishoda bolesti, odnosno dobar pokazatelj uspeha primenjene terapije. Nakon obrade bodovanih podataka pre i posle odlaska na tretman, Rodnanov kožni indeks je pokazao značajnu razliku 7,5 na 3.

Dosadašnja istraživanja na polju reumatologije uglavnom se baziraju na prikazima slučajeva (9). I. Markus (*Y. Marcus*) i sar. opisali su 2 slučaja sa teškim bilateralnim ulceracijama na ekstremitetima što je posledica sklerodermije. Nakon 30 terapija HBOT na 2,4 ATA uvideli su pozitivne rezultate zarastanjem rana, što je prvi zabeleženi podatak o delotvornosti HBOT na ishemijske sklerodermalne ulceracije (8).

D. Dž. Valas (*DJ Wallace*) i sar. sa kritičkim osvrtom govore o prednostima hiperbaričnog kiseonika pišući u svojoj studiji o pacijentkinji sa reumatskim oboljenjima koja u poslednjih 20 godina ima i multiplu sklerozu, a kod koje je zabeležen značajni kognitivni napredak nakon terapije hiperbaričnim kiseonikom (9).

S. *Armstrong* i sar. u svom radu o bezbednosti i efektima hiperbarične oksigene terapije za ulceracije u sklopu sistemske skleroze pišu da se vaskularne komplikacije koje posledično stvaraju ulceracije mogu uspešno lečiti hiperbaričnim kiseonikom (10).

C. *Gerodimos* i sar. pišu o pacijentu koji ima 75 godina, sa jasnim i vidljivim znacima sistemske skleroze, koji je razvio teške hronične ulceracije, a koji je posle terapije hiperbaričnim kiseonikom pokazao drastične znake oporavka (11).

Ovi prikazi slučajeva uglavnom se zasnivaju na stanovištu da se adekvatnim snabdevanjem tkiva kiseonikom, pomoću hiperbarične oksigenacije, postiže smanjenje hipoksije, kao i smanjenje metaboličkih poremećaja odgovornih za oslobađanje mnogih medijatora zapaljenja, pre svega slobodnih radikala, koji u krajnjem ishodu dovode do destrukcije tkiva. Sprečavanjem hipoksije usporava se progresija fibroznih promena, smanjuje se otok i zategnutost kože, te dolazi do epitelizacije trofičnih promena na vrhovima prstiju šaka i stopala, smanjuju se bolovi u zglobovima, što posledično dovodi do povećanja njihove pokretljivosti (8,11). Postoje i podaci da se nakon hiperbarične oksigenacije povećava i količina izlučenog adrenokortikotropnog hormona (*ACTH*) koji može da dovede do smanjenja terapijske dnevne doze kortikosteroida. Ovim mehanizmom može se objasniti imunosupresivno delovanje hiperbarične oksigenacije kod autoimunih bolesti, kao što je sistemska skleroza (12).

Naše istraživanje je pokazalo da se nakon hiperbarične terapije značajno smanjuje Rodnanov kožni indeks. Sedimentacija se, kao nespecifični pokazatelj zapaljenja, takođe značajno smanjuje, što bi indirektno moglo da ukaže na pad inflamatornog procesa, a vrednosti FVC i DLco se popravljaju čime se kvalitet života bolesnika sa SSc značajno popravljaju.

Zaključak

U poslednjih 40 godina, usled zabeleženih podataka o delotvornosti na organizam, povećan je interes za korišćenjem hiperbaričnog kiseonika, zbog toga što dovodi do smanjenja hipoksije, usporavanja progresije fibroznih promena, smanjenja otoka i zategnutosti kože, epitelizacije rana i smanjenja bolova, povećanja pokretljivosti zglobova, a efikasna je i u tretmanu hroničnih ne-lečenih ulceracija. Ergo, naše istraživanje je pokazalo da HBOT ima značajan efekat kod bolesnika sa SSc. Kako bi se utvrdio tačan efekat HBOT na sistemsku sklerozu, potrebna su dalja istraživanja sa dobro dizajniranim studijama na velikom broju bolesnika.

Reference

1. Clunie GP, Ralston SH. Rheumatology and bone disease. In: Ralston S, Penman I, Strachan M, Hobson R, editors. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd ed. Edinburgh: Elsevier; 2018. p. 1037-8.
2. Dekleva N. Opšte poglavlje o terapiji. In: Dekleva N, editor. Hiperbarična medicina. 1st ed. Nikšić: Lapčević Užice; 1997. p. 96.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.
4. Ostojić P. Ocena težine bolesti i funkcijske sposobnosti bolesnika sa sistemskom sklerozom [M. S. thesis]. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2003.
5. Ruof J, Bruhlmann P, Michel BA, Stucki G. Development and validation of a self-administered systemic sclerosis questionnaire (SySQ). Rheumatology (Oxford). 1999;38(6):535-42.
6. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol. 2005;23(5 Suppl 39):S14-8.
7. Pavlov S. Senzitivnost i specifičnost kapilaroskopskog nalaza za dijagnostiku najčešćih sistemskih bolesti vezivnog tkiva [M. S. thesis]. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet; 2000.
8. Markus YM, Bell MJ, Evans AW. Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. J Rheumatol. 2006; 33(8):1694-6.
9. Wallace DJ, Silverman S, Goldstein J, Hughes D. Use of hyperbaric oxygen in rheumatic diseases: case report and critical analysis. Lupus. 1995; 4(3):172-5.
10. Armstrong S, Evans W, Ahmad Z. Safety and effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for systemic sclerosis ulcers. Arthritis Rheum. 2016;68(Suppl 10): S2896.
11. Gerodimos C, Stefanidou S, Kotsiou M, Mekelos T, Meseimeris T. Hyperbaric oxygen treatment of intractable ulcers in a systemic sclerosis patient. Aristotle Univ Med J. 2013; 40(3):19-22.
12. Nourmohammadi A, Doaee M, Fazel AM, Mousavi SA. Hyperbaric oxygen therapy and quality of life: a systematic review. Ann Mil Health Sci Res. 2017;15(1):e59684.