

*Jacek Kita, Anna Kuryliszyn-Moskal, Agnieszka Dakowicz

Biostymulacja laserowa w terapii zaburzeń mikrokrążenia u pacjentów z objawem Raynauda**

Laser biostimulation in the therapy of microvascular abnormalities in patients with Raynaud's phenomenon

Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Kuryliszyn-Moskal

Streszczenie

Objaw Raynauda jest częstym stanem klinicznym, charakteryzującym się zaburzeniami mikrokrążenia i stanowiącym zasadniczy obraz wielu układowych chorób tkanki łącznej. Kapilaroskopia wałów paznokciowych jest najlepszą, aktualnie osiągalną techniką badawczą oceny mikrokrążenia, pozwalającą na różnicowanie czynnościowego pierwotnego objawu Raynauda z formą wtórną, występującą w przebiegu innych chorób. W związku z ograniczonym efektem leczenia farmakologicznego objawu Raynauda, uzupełniająca terapia fizykalna wzbudza coraz szersze zainteresowanie.

Celem badań była ocena klinicznego wpływu terapii z zastosowaniem biostymulacji laserowej u 25 pacjentów z objawem Raynauda. Badanie kliniczne, ocena liczby napadów objawu Raynauda w ciągu tygodnia oraz badanie kapilaroskopowe były przeprowadzone 4 tygodnie przed i po leczeniu. Biostymulacja laserowa była stosowana 5 dni w tygodniu przez 4 tygodnie z zastosowaniem skanera laserowego o częstotliwości 1500 Hz, całkowitej energii 129 J i 2,5-minutowym czasem trwania jednej sesji.

Po 4 tygodniach biostymulacji laserowej obserwowano zmniejszenie liczby występujących objawów Raynauda w ciągu tygodnia. W kapilaroskopii wałów paznokciowych stwierdzono poprawę przepływu naczyniowego, zmniejszenie liczby naczyń z przepływem granularnym oraz redukcję obrzęku podścieliska łącznotkankowego.

Biostymulacja laserowa wywiera korzystny efekt na mikrokrążenie u pacjentów z objawem Raynauda. Celowe są dalsze badania w kierunku oceny roli biostymulacji laserowej w leczeniu zaburzeń mikrokrążenia u chorych z objawem Raynauda.

Słowa kluczowe: objaw Raynauda, zaburzenia mikrokrążenia, kapilaroskopia, biostymulacja laserowa

Summary

Raynaud's phenomenon (RP) is a common clinical condition characterized by microvascular involvement and represents a key feature of several autoimmune diseases. Nailfold capillaroscopy is the best currently available technique to investigate the microcirculation in order to distinguish the functional, primary RP from the secondary form, associated other diseases. In case of limited effects of pharmacological treatment of RP, the complementary physical therapy attracted more and more attention.

The aim of the study was to assess the clinical effect of the therapy using laser biostimulation in 25 patients with RP. Clinical examination, the assessment of number of RP attacks per week and nailfold capillaroscopy were performed before and after 4 weeks of treatment. Laser biostimulation was performed five days per week for 4 weeks using laser scanner with frequency 1500 Hz, total energy per treatment 129 J and 2,5 minutes duration of one session.

After 4 weeks of laser biostimulation a decrease in the number of RP attacks per week was observed. In nailfold capillaroscopy an improvement of vascular flow, a decrease in the number of vessels with granular flow and reduction of interstitial oedema were found.

Laser biostimulation has positive effect on microcirculation in RP patients. Further investigations into the role of laser biostimulation in the treatment of microvascular abnormalities in patients with RP are needed.

Key words: Raynaud's phenomenon, microvascular abnormalities, capillaroscopy, laser biostimulation

WSTĘP

Objaw Raynauda, czyli napadowy skurcz tętnic w obrębie rąk, rzadziej stóp, będący reakcją nadwrażliwości naczyń pod wpływem czynników fizycznych (zimna, wibra-

cji), psychicznych (emocji) lub bez uchwytnej przyczyny występuje u około 12% populacji. Po raz pierwszy opisany został przez Maurice'a Raynauda w 1862 roku. Aczkolwiek objawy dotyczą najczęściej dystalnych odcinków

**Praca dedykowana Panu Profesorowi Eugeniuszowi J. Kucharzowi z okazji sześćdziesiątych urodzin.

palców rąk i stóp, mogą także występować na czubku nosa, końcu brody czy też małżowinach usznych.

Na obraz kliniczny składają się 3 fazy. Pierwsza – zblednięcie – spowodowana jest skurczem tętniczek, druga – zasinienie – jest wynikiem nagromadzenia w naczyniach odtlenowanej krwi i towarzyszy jej ból oraz drętwienie. Ostatnia faza – czynnego przekrwienia – charakteryzuje się przekrwieniem i zaczerwienieniem skóry z towarzyszącym uczuciem gorąca.

Z patogenetycznego punktu widzenia wyróżnia się objaw pierwotny (idiopatyczny, określany chorobą Raynauda) oraz wtórny mogący wyprzedzać rozwój poważnych schorzeń, m.in. układowych chorób tkanki łącznej (zespół Raynauda) (1, 2).

Badania nad patogenезą objawu Raynauda potwierdzają udział mechanizmu wewnątrznaczyniowego, w którym na skurcz naczyń mają wpływ procesy prowadzące do zjawiska nadlepkości krwi, związane z agregacją płytek krwi, deformacją erytrocytów oraz aktywnością leukocytów. Bazując na tym założeniu w terapii stosowane są czynniki fibrynolityczne i przeciwplatekcyjne. Ponadto postuluje się, że przyczyną skurczu naczyń jest zwiększona aktywacja receptorów α -adrenergicznych we włóknach nerwowych mięśni gładkich naczyń. **Kolejnym mechanizmem jest przypuszczalnie zmniejszenie stężenia substancji neurohormonalnych**, takich jak neuropeptydy, peptyd związany z genem kalcytoniny (*calcitonin gene – related peptide – CGRP*), wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide – VIP*), neurokinina A, czy substancja P, odpowiadających za rozkurcz naczyń. Nadzieje terapeutyczne pokładane są zatem również w selektywnej blokadzie receptora adrenergicznego i w stosowaniu leków z grupy α -blokerów, inhibitorów kanału wapniowego i inhibitorów fosfodiesterazy. Istotną rolę w funkcjonowaniu mikrokrążenia odgrywa aktywacja komórek śródbłonna naczyniowego, biorącego czynny udział w utrzymaniu homeostazy (3, 4). Wyniki ostatnich doniesień sugerują wpływ zwiększonego stężenia endoteliny, angiotensyny II, serotoniny oraz aktywności kinazy tyrozynowej, jak również zmniejszonego stężenia tlenu azotu (*nitric oxide – NO*) i prostacykliny, które mogą prowadzić do patologicznego skurczu naczyń. Częściowe odwrócenie tego niepożądanego efektu uzyskuje się w wyniku leczenia antagonistami endoteliny, receptora angiotensyny II, inhibitorami selektywnego wychwytu zwrotnego serotoniny, podawania przezskórnego tlenu azotu, czy też stosowania L-argininy (5-8).

Obserwuje się również wzrost zainteresowania nieinwazyjnymi metodami nefarmakologicznymi, stosowanymi w celu poszerzenia spektrum terapeutycznego. Dotychczasowe doniesienia sugerują korzystny wpływ promieniowania laserowego na przepływ naczyniowy i funkcję mikrokrążenia.

Kapilaroskopia wału paznokciowego stanowi nieinwazyjną metodę oceny morfologii naczyń włosowatych (9-14). Cutolo i wsp. (15) wykazali, że badanie kapilaroskopowe pozwala na różnicowanie mię-

dzy idiopatycznym (pierwotnym) i symptomatycznym (wtórnym) objawem Raynauda. Wyniki prac własnych oraz innych autorów sugerują przydatność kapilaroskopii w ocenie dynamiki zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu chorób o podłożu naczyniowym (16).

Z uwagi na nieliczne doniesienia dotyczące wpływu biostymulacji laserowej na zaburzenia mikrokrążenia w przebiegu choroby i zespołu Raynauda, podjęto badania mające na celu określenie efektu terapeutycznego promieniowania laserowego oraz ocenę zaburzeń mikrokrążenia za pomocą kapilaroskopii.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 25 chorych z objawem Raynauda (19 osób z pierwotnym i 6 osób z wtórnym zespołem Raynauda), pozostających pod opieką Kliniki Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Czas trwania dolegliwości u osób z chorobą Raynauda wynosił od 2 do 15 lat (średnio: 6,2 lat), zaś z zespołem Raynauda od 5-26 lat (średnio: 13,6 lat). Charakterystyka badanej grupy została przedstawiona w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów.

	Razem	Pierwotny zespół Raynauda	Wtórny zespół Raynauda
Liczba pacjentów	25	19	6
Wiek w latach (średnia)	41,9	41,1	44,5
Wiek w latach (od-do)	19-73	19-73	32-65
Czas trwania objawu Raynauda w latach (średnia)	7,96	6,15	13,6
Czas trwania objawu Raynauda w latach (od-do)	2-26	2-15	5-26

Ocena kliniczna obejmowała badanie przedmiotowo-podmiotowe oraz ocenę liczby napadów Raynauda w ciągu tygodnia. Kapilaroskopię wykonano w oparciu o kryteria badania kapilaroskopowego *in vivo*, za pomocą mikroskopu wideokapilaroskopowego OLYMPUS SZ61 (9).

Badanie kapilaroskopowe wałów paznokciowych 2, 3 i 4 palca obu rąk obejmowało określenie liczby, morfologii i wielkości zmienionych pętli naczyniowych, gęstości kapilar w 1 mm², ocenę intensywności przepływu naczyniowego oraz obrazu podścieliska naczyniowego. Badanie przeprowadzono bezpośrednio przed oraz po laseroterapii, wykonanej przez 4 tygodnie (z przerwą sobotnio-niedzielną). Biostymulację laserową wykonano, stosując następujące parametry zabiegu: częstotliwość 1500 Hz, dawka 129 J/, czas trwania zabiegu 2,5 min.

Zabiegi fizykoterapeutyczne i ocena kapilaroskopowa były wykonywane w sezonie jesienno-zimowym (od listopada do marca), o stałej porze dnia, z zachowaniem stałych parametrów temperatury otoczenia i warunków przeprowadzenia badania.

WYNIKI

Po zakończeniu cyklu terapeutycznego u większości pacjentów uzyskano poprawę stanu klinicznego

mierzonego liczbą napadów Raynauda w ciągu tygodnia. Po obu cyklach biostymulacji laserowej w grupie pacjentów z chorobą Raynauda 7 osób zauważyło poprawę, zaś 2 osoby – nieznaczne pogorszenie samopoczucia (subiektywna ocena pacjenta). Natomiast w grupie pacjentów z zespołem Raynauda 4 osoby zadeklarowały poprawę stanu zdrowia w stosunku do okresu przed terapią, u kolejnych dwóch osób stan nie zmienił się. Jednocześnie u żadnego pacjenta nie zaobserwowano pogorszenia stanu zdrowia w ocenie subiektywnej chorego.

W odniesieniu do średniej częstotliwości występowania napadów objawu Raynauda odnotowano zmniejszenie liczby incydentów w ciągu tygodnia zarówno w grupie z idiopatycznym (średnio z 12,31 do 8,42), jak i wtórnym zespołem Raynauda (średnio z 25,3 do 11,3 napadów) (tab. 2).

Tabela 2. Zmiany liczby napadów objawu Raynauda przed i po biostymulacji laserowej.

	Przed biostymulacją laserową	Po biostymulacji laserowej
Liczba napadów objawu Raynauda w tygodniu ogółem (średnia) liczba	15,4	9,4
Ilość napadów w tygodniu u pacjentów) z pierwotnym objawem Raynauda (średnia) liczba	12,3	8,4
Ilość napadów w tygodniu u pacjentów) z wtórnym objawem Raynauda (średnia)	25,3	11,5

Analizując obraz kapilaroskopowy u chorych z pierwotnym objawem Raynauda, nie wykazano znaczących różnic dotyczących średniej liczby pętli naczyniowych przypadających na 1 mm² po zakończeniu zabiegów biostymulacji laserowej. Jednakże zauważalna jest tendencja do wzrostu liczby kapilar po leczeniu, przy czym była ona wyraźniejsza u pacjentów z wtórnym objawem Raynauda. W grupie osób z pierwotnym objawem Raynauda obserwowano w obrazie dynamicznym zmniejszenie liczby naczyń z przepływem granularem, co w obrazach statycznych odpowiadało zmniejszonej segmentacji naczyń włosowatych i świadczyło o zwiększonym przepływie naczyniowym. Ponadto w obu podgrupach po zakończeniu leczenia wykazano zmniejszenie obrzęku podścieliska przejawiającego się poprawą widoczności spłotu żylnego (tab. 3).

U wszystkich pacjentów z wtórnym objawem Raynauda stwierdzono mikroangiopatię typową dla układowej choroby tkanki łącznej z charakterystycznymi jej cechami w obrazie kapilaroskopowym: obszarami awaskularyzacji, rozgałęzionymi pętlami naczyniowymi, megakapilarami oraz wynaczynieniami (tab. 4). Aczkolwiek po leczeniu nie obserwowano istotnych zmian w obrazie morfologicznym, stwierdzono poprawę w zakresie widoczności

Tabela 3. Ocena zmian kapilaroskopowych u pacjentów z pierwotnym objawem Raynauda.

	Przed biostymulacją laserową	Po biostymulacji laserowej
Liczba kapilar w 1 mm ² (średnia)	6	7
Liczba wałów paznokciowych z przepływem granularem (ponad 50% naczyń) (średnia)	15	11
Liczba wałów paznokciowych z obrzękiem podścieliska łącznotkankowego (średnia)	58	47

Tabela 4. Ocena zmian kapilaroskopowych u pacjentów z wtórnym objawem Raynauda.

	Przed biostymulacją laserową	Po biostymulacji laserowej
Liczba kapilar w 1 mm ² (średnia)	6	8
Chaotyczny układ naczyń	4	4
Obszary awaskularyzacji	2	2
Megakapilary	2	2
Pętla atypowe	4	4
Wynaczynienia	4	4

splotu żylnego oraz wzrostu liczby pętli naczyniowych w 1 mm², co wskazuje na korzystny wpływ zabiegów fizykoterapeutycznych u chorych z objawem Raynauda.

DYSKUSJA

Kapilaroskopia jest uznaną, nieinwazyjną i powtarzalną metodą pozwalającą na ocenę mikrokrążenia *in vivo*. Znalazła ona zastosowanie zarówno do monitorowania zmian morfologicznych, jak też do oceny niektórych metod terapii chorób reumatycznych.

Ocena mikrokrążenia w przebiegu objawu Raynauda może sprawiać trudności związane z brakiem różnic w obrazie kapilaroskopowym zarówno w odniesieniu do liczby, jak i morfologii kapilar ze względu na brak różnic w odniesieniu do stanu prawidłowego. Często różnice polegają jedynie na bladym zabarwieniu oraz obrzęku podścieliska naczyniowego. W tej sytuacji pomocna jest ekspozycja rąk na zimno, powodująca słabe wypełnienie naczyń, widoczne pod postacią przepływu granularem. Stwierdzenie obecności poszerzonych kapilar, wynaczynień, pętli olbrzymich, o atypowym kształcie, obszarów awaskularyzacji oraz nieregularnego układu naczyń upoważnia do rozpoznania wtórnego objawu Raynauda. W zapalnych chorobach tkanki łącznej zespół ten jest najbardziej charakterystyczny w przebiegu twardziny układowej i mieszanej choroby tkanki łącznej (17, 18).

Wpływ biostymulacji laserowej na poziomie komórkowym przejawia się zwiększeniem produkcji adenylozotrójfosforanu, wzrostem aktywności enzymów błonowych, zwiększoną syntezą kwasów nukleinowych

oraz przyspieszeniem wymiany elektrolitowej między komórką i jej otoczeniem. Na poziomie tkankowym zaś, obserwuje się przyspieszenie krążenia krwi, chłonię, spadek ciśnienia wewnątrzkapilarnego, zwiększenie progu pobudliwości zakończeń nerwowych oraz pobudzenie układu immunologicznego. Powyższe mechanizmy odpowiedzialne są za uzyskanie efektu przeciwbólowego, wazodilatacyjnego oraz poprawiającego właściwości reologiczne krwi (19, 20).

Uzyskane wyniki potwierdzają korzystny wpływ biostymulacji laserowej na mikrokrążenie obwodowe u pacjentów z objawem Raynauda. U badanych pacjentów zarówno z chorobą, jak i z zespołem Raynauda obserwowano zmniejszenie liczby napadów oraz ich ciężkości. Wyniki te zgodne są z pojedynczymi, opublikowanymi na początku ubiegłej dekady doniesieniami Hirschla i Al-Awami (21-23).

Do chwili obecnej nie ukazały się dane w piśmiennictwie, które mogłyby stanowić odniesienie do oceny kapilaroskopowej dynamiki zmian w mikrokrążeniu, zachodzących pod wpływem niskoenergetycznej

terapii laserowej. Stwierdzana u niektórych pacjentów z idiopatycznym objawem Raynauda normalizacja obrazu kapilaroskopowego wyrażona poprawą widoczności splotu żylnego, na skutek zwiększonego wypełnienia naczyń włosowatych oraz zmniejszenia obrzęku podścieliska łącznotkankowego, wskazuje na użyteczność zarówno zastosowanej metody terapeutycznej, jak i metody diagnostycznej. Wyniki uzyskane na nielicznej wszakże grupie chorych z zespołem Raynauda sugerują korzystne działanie biostymulacji laserowej przejawiające się subiektywną poprawą stanu klinicznego.

WNIOSKI

Pionierski charakter przeprowadzonych badań oraz uzyskane dotychczas wyniki zobowiązują do ich kontynuacji i pogłębienia ich oceny u większej grupy pacjentów, co w konsekwencji może prowadzić do uznania biostymulacji laserowej za skuteczną, nieinwazyjną i nie wymagającą znacznych nakładów finansowych metodę leczenia zaburzeń mikrokrążenia w przebiegu pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda.

PIŚMIENNICTWO

1. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A: Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al. *Arthritis Rheum* 2007; 5696: 2102-2103, author reply 2103-2104.
2. Herrick AL: Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005; 44: 587-596.
3. Paleolog E: Vascular endothelium: target-effector role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Pol J Immunol* 1995; 20: 75-95.
4. Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L et al.: Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 91-104.
5. Mayes MD: Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1190-1199.
6. Fursan PB, Chatterjee S, Mayes MD, Freedman RR: Cooling induced contraction and protein tyrosine kinase activity of isolated arterioles in secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005; 44: 488-494.
7. Fursan PB, Chatterjee S, Freedman RR: Increased tyrosine phosphorylation mediates the cooling-induced contraction and increased vascular reactivity of Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1578-1585.
8. Generini S, Seibold JR, Matucci-Cerinic M: Estrogens and neuropeptides in Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 177-186.
9. Kuryliszyn-Moskal A: Waskulopatia w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Studium kliniczno-immunologiczne w aspekcie zmian morfologicznych w badaniu kapilaroskopowym. Praca habilitacyjna. AM w Białymstoku, Białystok 1996.
10. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S: Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160.
11. Nagy Z, Cziráj L: Nailfold Digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J EADV* 2004; 18: 62-68.
12. de Holanda Mafaldo Diogenes A, Bonfá E, Fuller R, Correia Caleiro MT: Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus* 2007; 16: 254-258.
13. Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C: Microvascular involvement in systemic sclerosis; capillaroscopic finding. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 397-402.
14. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME et al.: Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006; 45: iv43-iv46.
15. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M: Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-3030.
16. Kuryliszyn-Moskal A, Ciołkiewicz M, Klimiuk PA, Sierakowski S: Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systematic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 38-45.
17. Kuryliszyn-Moskal A: Kapilaroskopia i inne metody diagnostyki zaburzeń mikrokrążenia. [W:] Zimmermann-Górska I, (red.) *Reumatologia kliniczna*. Warszawa, PZWL 2008; s. 268-72.
18. Misterska-Skóra M: Kapilaroskopia. *Przegl Reumatol* 2006; 2: 9-11.
19. Sieroń A, Cieślak G, Adamek M: Magnetoterapia i laseroterapia niskoenergetyczna. (wyd. 2). Katowice, Śląska Akademia Medyczna 1994.
20. Pyszora A, Adamczyk A: Zastosowanie niskoenergetycznego promieniowania laserowego w leczeniu bólu. *Polska Medycyna Paliatywna* 2005; 4: 127-132.
21. Hirschl M, Katzenschlager R, Francesconi C, Kundi M: Low level laser therapy in primary Raynaud's phenomenon – results of a placebo controlled, double blind intervention study. *J Rheumatol* 2004; 12: 2408-2412.
22. Al-Awami M, Schillinger M, Maca T et al.: Low level laser therapy for treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Vasa* 2004; 1: 25-29.
23. Al-Awami M, Schillinger M, Gschwandtner ME et al.: Low level laser treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Vasa* 2001; 4: 281-284.

otrzymano/received: 08.12.2011

zaakceptowano/accepted: 04.01.2012

Adres/address:

*Jacek Kita

Klinika Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel./fax: +48 (85) 746-83-15
e-mail: rehab@umb.edu.pl