

UNIVERZITA KARLOVA
Fakulta tělesné výchovy a sportu
Katedra fyzioterapie

AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel:

doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.

Zpracovala:

Mgr. Maja Špiritović

Praha, 2020

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

- Název práce: Vliv pohybové intervence na průběh a aktivitu vybraných revmatických onemocnění
The effect of physical activity interventions on the course and activity of selected rheumatic diseases
- Vědní obor: Kinantropologie
- Autor: Mgr. Maja Špiritović
- Školitel: doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.
- Školící pracoviště: Fakulta tělesné výchovy a sportu
Katedra fyzioterapie
Univerzita Karlova, Praha
- Oponenti disertační práce: doc. MUDr. Tomáš Soukup, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Abstrakt

Úvod: Postižení kůže a pohybového aparátu u pacientů se systémovou sklerodermií (SSc) a chronický zánět svalů a následná svalová atrofie u pacientů s idiopatickými zánětlivými myopatiemi (IZM) vede ke ztrátě funkční schopnosti jedince a ke snížení kvality života pacientů. Vzhledem k omezené účinnosti farmakoterapie u těchto onemocnění mohou být nefarmakologické postupy prospěšné v návratu pacienta do každodenního života a zlepšení jeho kvality.

Cíle: Hlavním cílem bylo zhodnotit vliv pohybové intervence na průběh a aktivitu onemocnění u pacientů se SSc a IZM.

Metody: Jde o monocentrickou prospektivní nerandomizovanou kontrolovanou studii. Všichni pacienti (25 pacientů se SSc v intervenční skupině (IS), 30 pacientů se SSc v kontrolní skupině (KS) a 27 pacientů s IZM v IS a 23 pacientů s IZM v KS) splňovali klasifikační kritéria pro dané onemocnění a byli postupně a neselektivně začleněni do studie. Pacienti s IZM měli postižení kosterních svalů a pacienti se SSc měli postižení kůže (funkce) rukou a obličeje. Obě skupiny u obou onemocnění, IS a KS, obdržely na začátku programu instruktážní materiál pro domácí cvičení, a byly sledovány po dobu 12 měsíců. Avšak pouze IS podstoupila intenzivní šestiměsíční pohybovou intervenci (PI). Všichni pacienti byli hodnoceni lékařem a fyzioterapeutem zaslepeným k intervenci v měsících 0, 3, 6 a 12 a byly zaznamenány sledované parametry. Pacienti také vyplnili validované dotazníky a poskytli krev pro rutinní laboratorní analýzu a biobanku. Analýza dat byla provedená mezi skupinami a uvnitř skupiny.

Výsledky: Náš intervenční rehabilitační program nejen zabránil přirozenému průběhu progresivního zhoršení funkce rukou a obličeje u pacientů se SSc a očekávanému zhoršení svalové síly a svalové vytrvalosti u pacientů s IZM ale vedl k významnému zlepšení objektivně sledovaných parametrů, které bylo klinicky významné u podstatné části pacientů. Navíc také vedl k významnému zlepšení některých subjektivně hodnocených parametrů u IS.

Klíčová slova: systémová sklerodermie, idiopatické zánětlivé myopatie, polymyozitida, dermatomyozitida, cvičení, rehabilitace, fyzioterapie

Abstract

Introduction: Skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis (SSc) and chronic muscular inflammation and subsequent muscle atrophy in patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) results in loss of functional abilities and a decrease in the quality of life of the patients. Due to limited efficacy of pharmacotherapy, non-pharmacological interventions may be beneficial in returning patients into their everyday life and improving their quality of life.

Objectives: The main objective was to evaluate the impact of physical intervention on disease course and activity of SSc and IIM patients.

Methods: This is a monocentric prospective non-randomized controlled study. All patients (25 SSc patients in the intervention group (IG), 30 SSc patients in the control group (CG) and 27 IIM patients in the IG and 23 IIM patients in CG) fulfilled the criteria for the particular disease and were consecutively and non-selectively included into the program. Patients with IIM had muscle involvement, and patients with SSc had an involved skin (impaired function) of the hands and face. Both groups in both diseases, IG and CG were given an instructional material for home exercise at the beginning of the program and were followed for 12 months. However, only IG underwent intensive physical intervention (PI) for six months. All patients were evaluated by a physician and physiotherapist blinded to intervention at months 0, 3, 6 and 12, and the observed parameters were recorded. Patients also completed validated questionnaires and provided blood for routine laboratory analysis and biobanking. Data analysis was performed between groups and within the group.

Results: Our program not only prevented the natural progression of hand and face involvement in patients with SSc and the expected worsening of muscle strength and endurance in IIM patients, but resulted in a significant improvement in the objectively observed parameters which was clinically significant in a substantial proportion of patients. Moreover, it also led to a significant improvement in some subjectively assessed parameters in the IG.

Keywords: systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, polymyositis, dermatomyositis, exercise, rehabilitation, physiotherapy

Úvod

Tato práce je zaměřená na skupinu dvou vzácných, revmatických, chronických, systémových onemocnění pojiva, **systémovou sklerodermii (SSc) a idiopatické zánětlivé myopatie (IZM)**. Obě nemoci postihují zejména muskuloskeletální systém a viscerální orgány s dopadem na kvalitu života.

Cílem naší prospektivní nerandomizované kontrolované studie bylo zhodnotit vliv dlouhodobé (24 týdnů pohybové intervence, 24 týdnů sledování), pravidelné, intenzitou přizpůsobené pohybové intervence (PI) na průběh onemocnění, funkční schopnost, disabilitu, kvalitu života u významného počtu pacientů se SSc a IZM, použitím validizovaných škál (dotazníků) a standardizovaných testů s prokázanou senzitivitou na změnu.

Přínosem této studie je zařazení nových dosud nezkoumaných postupů pohybové intervence: u IZM – ADL trénink (Activities of Daily Living, všední denní činnosti), u SSc – postizometrická relaxace (PIR) s následným protažením svalů obličejových a mobilizace/manipulace temporomandibulárního kloubu (TMK).

Dalším přínosem této studie byla snaha minimalizovat limitace dostupných studií a začlenění analýzy nových, dosud nezkoumaných parametrů, u kterých předpokládáme, že mohou pomoci objasnit mechanismy zlepšení celkového stavu na základě PI, jako je vztah mezi PI a stabilitou či tělesným složením a vztah PI k aktivitě nemoci měřené pomocí ověřených či potenciálních markerů aktivity nemoci z periferní krve. Tyto nové analýzy však vzhledem k omezenému rozsahu nejsou obsahem této disertační práce a jsou zakomponované v připravovaných publikacích.

Stanovené cíle a hypotézy práce

Cíl

Zhodnocení vlivu pohybové intervence na průběh a aktivitu nemoci u významného počtu pacientů se systémovou sklerodermií a idiopatickými zánětlivými myopatiemi.

Hypotézy

Na základě tematického zaměření disertační práce, rešerše dostupné literatury a našich zkušeností byly stanoveny níže uvedené hypotézy.

Pravidelná dlouhodobá pohybová intervence, edukace a instruktáž do domácího cvičení u pacientů se SSc a IZM:

H1: zlepšuje funkci (rukou/úst u SSc, zkoumaných kosterních svalů u IZM)

H2: zmenšuje disabilitu pacientů

H3: zlepšuje kvalitu života pacientů

H4: zmírňuje únavu

H5: redukuje depresi

Metodika

Typ výzkumu

Jedná se o monocentrickou prospektivní nerandomizovanou kontrolovanou studii.

Kvótní výběr

Mezi základní kritéria pro zařazení respondentů do výzkumu patří následující:

- 1) pacienti splňují klasifikační kritéria pro vybranou diagnózu;
- 2) stupeň postižení (pro SSc: kožní postižení [minimálně sklerodaktylie a postižení kůže tváře], pro IZM: postižení kosterních svalů);
- 3) pacienti léčeni „lege artis“;
- 4) věková hranice (spodní věková hranice stanovená na 18 let, horní věková hranice nedefinována), pohlaví neomezeno;
- 5) podepsaný informovaný souhlas.

Popis výzkumného souboru a návrh studie

Všichni rekrutovaní pacienti se SSc a IZM v obou skupinách (IS a KS), v období od roku 2014 do 2017 (tj. období provádění našeho výzkumu) byli postupně sledováni, hodnoceni a testováni v RÚ ze strany lékařů (revmatologů) a zkušených fyzioterapeutů v týdnech 0, 12, 24 a 48 (respektive měsíc 0, 3, 6 a 12).

V návrhu studie bylo rekrutovat 25 až 30 pacientů do každé skupiny (IS a KS) u obou onemocnění. Plán byl splněn a do studie byl zařazen a plánovaná vyšetření dokončil následující počet pacientů:

- do IS: 25 pacientů se SSc a 27 pacientů s IZM (pacienti, kteří žijí v Praze a jejím blízkém okolí),
- do KS: 30 pacientů se SSc a 23 pacientů s IZM (pacienti žijící mimo Prahu).

Pohybová intervence (PI)

Pacienti se SSc a IZM v intervenční skupině (IS) podstoupili intenzivní program PI, který byl předem sestavený pro konkrétní nemoc a přizpůsobený možnostem a celkovému stavu každého jedince, a který se skládal z 1 h PI dvakrát týdně pod vedením zkušeného fyzioterapeuta. Na začátku programu PI byli pacienti edukováni a proběhla instruktáž do domácího cvičení, které bylo doporučeno s frekvencí 5x týdně 30 min (tj. každý zbývajících den v týdnu mimo 2 dny PI), a které bylo prováděno na základě obdrženo edukačně-instruktážního materiálu. Domácí cvičení bylo kontrolováno semikvantitativně pomocí deníku. PI trvala po dobu 24 týdnů (tj. týden 0-24), s doporučeným pokračováním domácího cvičení po dobu následujících 24 týdnů (tj. týden 24-48). Kromě toho podstoupili pacienti se SSc ve skupině PI ergoterapii dvakrát týdně po dobu 0,5 hodiny na celkovou dobu 24 týdnů (tj. týden 0-24), pod vedením zkušeného ergoterapeuta.

Pacienti se SSc a IZM v kontrolní skupině (KS) obdrželi v týdnu 0 skripta a byli edukováni o domácím cvičení, které měli provádět každý den 30 min po období celého roku sledování (tj. týden 0-48). Domácí cvičení i u těchto pacientů bylo kontrolováno semikvantitativně pomocí deníku.

Skladba jednotky pohybové intervence

Specializovaná PI u SSc byla zaměřená na oblast rukou a obličeje

Frekvence: 2x týdně 60 min PI a 30 min ergoterapie na ambulantním oddělení RÚ + 5x týdně 30 min domácí cvičení (dle instruktáže a skript).

Intenzita: přizpůsobena aktuálnímu stavu.

Skladba jednotky PI:

1. Zahřátí infračervenou lampou (15 min);
2. Pohybová intervence (45 min);
3. *Ergoterapie 30 min (oblast rukou) – nácvik jemné motoriky, úchopu a soběstačnosti.

* Obsah domácí cvičební jednotky.

Specializovaná PI u IZM byla zaměřená na funkční ADL trénink (ADL, activities of daily living, všední denní činnosti), stabilitu a posílení proximálních svalových skupin a hlubokého stabilizačního systému páteře (HSSP)

Frekvence: 2x týdně á 60 min PI na ambulantním oddělení RÚ + 5x týdně 30 min domácí cvičení (dle instruktáže a skript).

Intenzita: dle aktuální úrovně zdatnosti.

Skladba jednotky PI:

1. ADL trénink – 1. cvičební den v týdnu a obsah domácí cvičební jednotky;
2. Intenzivní posilování proximálních svalových skupin – 2. cvičební den v týdnu.

Získávání měřených hodnot (výzkumné metody)

V definovaném období (týden 0, 12, 24, 48) bylo provedeno vyšetření pacientů lékařem (buď odborníkem na SSc nebo odborníkem na IZM), dvěma fyzioterapeuty (tj. nezaslepeným hodnotitelem provádějícím PI a jedním nezávislým fyzioterapeutem zaslepeným vůči PI) a pacienti vyplnili sadu připravených dotazníků.

Zhodnocení míry postižení a disability u pacientů se SSc

Pro zhodnocení míry postižení a disability u pacientů se SSc existuje několik pro SSc specifických validovaných škál/dotazníků a několik standardizovaných testů s prokázanou senzitivitou na změnu, které jsme v tomto projektu použili. Mezi ně patří:

1. Hodnoceno lékařem (objektivně):

- základní fyzikální vyšetření včetně modifikovaného Rodnanova kožního skóre (POPE et al., 1995),
- European Scleroderma Study Group (ESSG) disease activity index (VALENTINI et al., 2003),
- International Scleroderma Study Group Revised Preliminary SSc Severity Scale (MEDSGER et al., 2003),

2. *Hodnoceno pacientem (subjektivně):*

- Health assessment questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) (RANNOU et al., 2007),
- Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ) (RANNOU et al., 2007),
- Medical outcomes short form-36 (SF-36) (RANNOU et al., 2007),
- Beck's Depression Inventory-II (BDI-II) (WANG & GORENSTEIN, 2013),
- Fatigue Impact Scale (FIS) (DITTNER et al., 2004),
- Fatigue Severity Scale (FSS) (DITTNER et al., 2004),
- Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) (DITTNER et al., 2004),
- Human Activity Profile (HAP) (DAVIDSON & DE MORTON, 2007),
- Cochin hand function scale (CHFS) (RANNOU et al., 2007),
- Mouth handicap in systemic sclerosis (MHISS) (MOUTHON et al., 2007).

3. *Hodnoceno fyzioterapeutem (objektivně):*

- Finger to Palm (FTP) (TOROK et al., 2010),
- delta Finger to Palm (Δ FTP) (TOROK et al., 2010),
- Hand and mobility in scleroderma (HAMIS) (SANDQVIST & EKLUND, 2000),
- ústní apertura (vzdálenost v cm) (MOUTHON et al., 2007).

4. *Hodnoceno přístrojem (objektivně):*

- Hydraulický ruční dynamometr.

Zhodnocení míry postižení a disability u pacientů s IZM

Pro zhodnocení míry postižení a disability u pacientů s IZM existuje několik pro IZM specifických validovaných škál/dotazníků a několik standardizovaných testů s prokázanou senzitivitou na změnu, které jsme v tomto projektu použili. Mezi ně patří:

1. *Hodnoceno lékařem (objektivně):*

- základní fyzikální vyšetření,
- Myositis Intention to Treat Activity Index (MITAX) (RIDER et al., 2011),

- Myositis Disease Activity Assessment Visual Analogue Scales (MYOACT) (RIDER et al., 2011),
- Myositis Damage Index (MDI) (RIDER et al., 2011).

2. *Hodnoceno pacientem (subjektivně):*

- HAQ-DI (RIDER et al., 2011),
- SF-36 (RIDER et al., 2011),
- BDI-II (WANG & GORENSTEIN, 2013),
- FIS (DITTNER et al., 2004),
- FSS (DITTNER et al., 2004),
- MAF (DITTNER et al., 2004),
- HAP (DAVIDSON & DE MORTON, 2007),

3. *Hodnoceno fyzioterapeutem (objektivně):*

- Manual Muscle Test-8 (MMT-8) (RIDER et al., 2011),
- Functional Index-2 (FI-2) (RIDER et al., 2011).

Odběr periferní krve a analýza biochemická, hematologická a biomarkerů aktivity nemoci

Odběr vzorků periferní krve byl proveden rovněž v definovaném období (týden 0, 12, 24, 48) jak pro účely rutinní biochemické a hematologické analýzy potřebné pro standardní zdravotní péči, tak pro účely uchování vzorků sér, plazmy a RNA v Bance biologického materiálu RÚ za účelem stanovení koncentrace vybraných markerů aktivity onemocnění. Tato experimentální část projektu však není součástí disertace vzhledem k limitaci rozsahu.

Zpracování a analýza dat

Pro statistické zpracování dat byly využity základní statistické charakteristiky, jako je aritmetický průměr, střední chyba průměru (SEM), median, mezikvartilové rozpětí (IQR), procentuální vyhodnocení. Normální rozložení hodnot bylo analyzováno pomocí testů Kolmogorov-Smirnov a Shapiro-Wilk. Rozdíly u vybraných parametrů

charakteristických pro jednotlivá onemocnění (SSc a IZM) mezi IS a KS v týdnu 0 byly analyzovány pomocí Mann-Whitney U testu (pro spojité proměnné) a chi-kvadrát testu (pro kategorické proměnné). Pro srovnání jednotlivých parametrů ve vybraných intervalech (měsíc 0, 3, 6, 12) mezi skupinami (IS a KS) byla použita dvoucestná analýza rozptylu pro opakovaná měření (interakce: skupina x čas) ANOVA (two-way repeated measures ANOVA), s následnou analýzou pomocí jednocestné analýzy rozptylu pro opakovaná měření ANOVA (one-way repeated measures ANOVA) v rámci jednotlivých skupin (KS a IS). Testy ANOVA byly provedené jak pro neadjustované hodnoty (jejichž průměr \pm SEM pro IS i KS je pro přehlednost znázorněn ve spojnicovém grafu pro vybrané parametry), tak pro hodnoty adjustované k nalezeným statisticky významným rozdílům mezi skupinami (IS a KS) před zahájením intervence (tj. v týdnu 0) s LSD post hoc srovnáním:

- u SSc byly nalezeny rozdíly u parametrů: trvání nemoci, FW, mRSS;
- u IZM byly nalezeny rozdíly u parametrů: MMT-8, denní ekvivalentní dávka prednisonu (v mg/den).

Hodnota $p < 0,05$ byla hodnocena jako statisticky významná.

Pro účely zhodnocení klinického významu u nalezených statisticky významných rozdílů mezi skupinami (IS a KS) bylo použito procentuální zhodnocení relativního zlepšení/zhoršení u jednotlivých parametrů v týdnu 24 (tj. po skončení PI) oproti týdnu 0 (tj. před zahájením PI) s následným zařazením daného pacienta do jedné z 5 kategorií (inspirováno běžně užívanou metodikou v klinických hodnoceních v revmatologii American College of Rheumatology response criteria 20 [ACR20]) (FELSON et al., 1993): zlepšení o $>20\%$; zlepšení o $\leq 20\%$ a $>0\%$; beze změny stavu, tj. změna o 0% ; zhoršení o $\leq 20\%$ a $>0\%$ a zhoršení o $>20\%$.

Rozdíl distribuce procentuálního podílů pacientů v těchto 5 kategoriích mezi IS a KS byl testován pomocí chi-kvadrát testu a pro přehlednost vyjádřen graficky pomocí stromčkového/populačního diagramu.

Grafy byly zpracovány pomocí software GraphPad Prism, verze 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) a pro tvorbu tabulek jsme použili Microsoft Excel MS Office 16. Statistická analýza byla zpracována pomocí software SPSS verze 25 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Výsledky

Pro přehlednost a obsahovou limitaci disertační práce a na základě doporučení členů komise státní doktorské zkoušky oborové rady Kinantropologie k obhajobě disertace budou uvedeny pouze stěžejní výsledky vztahující se ke stanoveným hypotézám. Analýza dalších sledovaných parametrů přesahuje rámec této disertační práce a je dokončována pro účely připravovaných publikací.

Systémová sklerodermie – výsledky

Ve srovnání s pozorovaným statisticky významným progresivním zhoršením v KS v období měsíců 0-6 jsme v IS v průběhu PI (tj. období měsíců 0-6) zjistili statisticky významné zlepšení v objektivně měřených testech hodnotících funkci rukou a tváře – konkrétně Δ FTP, síle stisku ruky a v testu HAMIS, dále ve vzdálenosti mezi řezáky a rty a v subjektivně hodnoceném dotazníku sHAQ hodnotícím funkční schopnost se zaměřením na potřeby a omezení pacientů se SSc a v dotazníku CHFS hodnotícím funkci rukou. Toto statisticky významné zlepšení v IS proti KS v období PI (tj. období měsíců 0-6) u neadjustovaných (neboli původně naměřených, tzv. „raw“) hodnot zmíněných parametrů (tj. Δ FTP, HAMIS, vzdálenost mezi rty a řezáky, sHAQ) bylo potvrzeno i analýzou hodnot adjustovaných k trvání nemoci, mRSS a FW – zde bylo toto statisticky významné zlepšení zachováno.

Dosažené zlepšení ve zmíněných parametrech bylo nejen statisticky významné ($p < 0,05$) ale zejména klinicky významné u podstatné části pacientů, jak dokládají statisticky významné rozdíly v distribuci pacientů z IS a KS v pěti předem definovaných kategoriích (zmíněno v metodice) a zejména statisticky významné rozdíly v kategorii zlepšení o $>20\%$.

V období sledování (tzv. „follow-up“, tj. měsíc 6-12, tj. po skončení šestiměsíční PI) došlo v IS k statisticky významnému zhoršení nebo stagnaci zmíněných parametrů.

Dále byl pozorován pouze trend numerického zlepšení v IS v období PI (tj. měsíc 0-6) ve srovnání s trendem numerického zhoršení v KS, který ale nedosáhl statistické významnosti, u subjektivně hodnocených parametrů MHISS, HAQ a v některých doménách SF-36 a FIS.

Získané výsledky potvrzují hypotézy H1, H2 → tedy že PI měla významný pozitivní vliv na objektivně posuzovanou funkci rukou (HAMIS, Δ FTP; H1) a tváře (vzdálenost mezi rty a řezáky; H1), sílu stisku rukou (dynamometrie; H1) a subjektivně hodnocenou funkční schopnost (sHAQ – index disability pro SSc, CHFS; H1, H2) u pacientů se SSc. Bohužel tento efekt zlepšení se po skončení PI v období sledování neudržel. Nicméně jsme také dosáhli numerického zlepšení (avšak statisticky nevýznamné) u subjektivně hodnocené funkce tváře (MHISS; H1), funkční schopnosti (HAQ – index disability; H1, H2), kvality života (SF-36; H3) a únavy (FIS; H4). Naopak stran hypotézy H5 → pozitivní vliv pohybové intervence na depresi (BDI-II) nebyl u SSc prokázán.

Idiopatické zánětlivé myopatie – výsledky

Ve srovnání s pozorovaným statisticky významným progresivním zhoršením v KS v období měsíců 0-6 jsme v IS v průběhu PI (tj. období měsíců 0-6) zjistili statisticky významné zlepšení v objektivně měřených testech hodnotících svalovou výdrž – FI-2, svalovou sílu – MMT-8, dále v subjektivně hodnocené funkční schopnosti – HAQ a depresi – BDI-II. Toto statisticky významné zlepšení v IS proti KS v období PI (tj. období měsíců 0-6) u neadjustovaných (neboli původně naměřených, tzv. „raw“) hodnot zmíněných parametrů (tj. FI-2, MMT-8, HAQ, BDI-II) bylo potvrzeno i analýzou hodnot adjustovaných k MMT-8 a denní ekvivalentní dávce prednisonu – zde bylo toto statisticky významné zlepšení zachováno.

Pozn.: V případě parametru MMT-8 nelze adjustovat k samotnému MMT-8 – zde byla adjustace pouze k denní ekvivalentní dávce prednisonu.

Dosažené zlepšení ve zmíněných parametrech bylo nejen statisticky významné ($p < 0,05$) ale zejména klinicky významné u podstatné části pacientů, jak dokládají statisticky významné rozdíly v distribuci pacientů z IS a KS v pěti předem definovaných kategoriích (zmíněno v metodice) a zejména statisticky významné rozdíly v kategorii zlepšení o > 20 %.

V období sledování (tzv. „follow-up“, tj. měsíc 6-12, tj. po skončení šestiměsíční PI) došlo v IS k statisticky významnému zhoršení nebo stagnaci zmíněných parametrů.

Dále byl pozorován pouze trend numerického zlepšení v IS v období PI (tj. měsíc 0-6) ve srovnání s trendem numerického zhoršení v KS, který ale nedosáhl statistické

významnosti, u subjektivně hodnocených parametrů v některých doménách SF-36 a FIS.

Získané výsledky potvrzují hypotézy H1, H2, H5 → tedy že PI měla významný pozitivní vliv na objektivně měřenou svalovou sílu (MMT8; H1) a vytrvalost svalů (FI-2; H1) a subjektivně hodnocenou funkční schopnost (HAQ – index disability; H1, H2) a depresi (BDI-II; H5) u pacientů s IZM. Dále byl prokázán statisticky nevýznamný, ale numerický pozitivní vliv PI i u subjektivně hodnocené kvality života (SF-36; H3) a únavy (FIS; H4).

Diskuse

U obou zkoumaných onemocnění jsme demonstrovali, že pohybová intervence nejen statisticky ale i klinicky významně zlepšuje fyzický stav a funkci (u IZM i psychický stav – zmírnění deprese) a kvalitu života u podstatné části jedinců. Pouze numerický trend zlepšení byl rovněž pozorován u únavy pacientů se SSc (kognitivní rozměr) a s IZM (fyzický rozměr). U obou onemocnění došlo v kontrolní skupině k postupnému zhoršování zmíněných parametrů: u pacientů se SSc funkce rukou a obličeje; u pacientů s IZM síly a vytrvalosti kosterních svalů, což značně snižuje kvalitu života pacientů obou skupin (i přes adekvátní farmakoterapii individuálně indikovanou pro konkrétního pacienta, s konkrétním typem postižení dle doporučení odborných společností).

Pokud se podíváme na každé onemocnění zvlášť, naše PI u pacientů se SSc měla podle objektivně a subjektivně hodnocených parametrů významný pozitivní vliv na funkci rukou (Δ FTP, síla stisku, HAMIS, CHFS), tváře (vzdálenost mezi řezáky/rty) a funkční schopnost (sHAQ). Pouze numerický trend zlepšení byl pozorován u subjektivně hodnocené funkce tváře (MHIS), funkční schopnosti (HAQ), kvality života omezené pro tělesnou bolest a emoční problémy (SF-36: doména 3 a 7) a u kognitivní složky únavy (FIS). Vzhledem k heterogenitě intervencí a době jejich aplikace v různých rehabilitačních programech u SSc, které byly dosud publikovány (uvedeno v rešeršní části úvodu disertační práce), a vzhledem k tomu, že skladba naší intervenční jednotky a frekvence a časové období její aplikace a následného období sledování představuje v jistém smyslu unikát na tomto poli, nelze hledat přímé srovnání námi demonstrovaných výsledků s výsledky zmíněných prací. Jak bylo blíže uvedeno

v rešeršní části, různé práce prokázaly různou míru účinnosti (případně neúčinnosti) svých konkrétních nefarmakologických intervencí na různé vybrané parametry, z nichž jsou některé identické s téma, na které jsme se v naší práci zaměřili my.

Zmíněný pozitivní efekt, kterého jsme dosáhli v našem projektu u pacientů se SSc v IS po šestiměsíční intervenci však nebyl u žádného hodnoceného parametru udržen po ukončení pohybové intervence. Toto pozorování je v souladu se dvěma studii, u kterých se efekt intervence rovněž neudržel v období sledování po ukončení intervence (PILS et al., 1991; GREGORY et al., 2019). Naopak v jedné studii se udrželo zlepšení pouze v síle stisku (SCHOUFFOER et al., 2011) a ve druhé byl dokonce rozsah pohybu ještě větší anebo alespoň udržen (MUGII et al., 2006). Avšak u dvou studií efekt intervence přetrvával i v období sledování (MADDALI-BONGI et al., 2011; BONGI et al., 2009b). Na základě našich výsledků a pozorování předpokládáme, že pacienti se SSc většinou nejsou schopni pro sníženou funkci rukou a bolest sami na sobě provádět intervenci (sami cvičit a protahovat se). Pokud ano, tak ne v adekvátní intenzitě dostačující pro zlepšení, co bylo obdobně demonstrováno ve studii z roku 2018 (MUGII et al., 2019).

Z podrobné analýzy našich dat lze zobecnit, že klinicky výraznější pozitivní účinek (v absolutních hodnotách i dle statistické významnosti) na výše zmíněné sledované parametry byl dosažen po prvních třech měsících PI než v posledních třech měsících intervence, což je dáno pravděpodobně dvěma hlavními aspekty: (i) zahájení pravidelné intenzivní rehabilitace u pacienta, který dosud intenzivně nerehabilitoval, dokáže navodit výraznější pozitivní změnu než pokračování v intenzivní rehabilitaci u pacienta, který již nějakou dobu intenzivně rehabilituje a (ii) efekt stropu (tzv. „ceiling effect“) – kdy daný parametr nelze zlepšovat do nekonečna a narážíme na limitace dané konkrétním onemocněním. Na základě našeho pozorování a zkušeností můžeme usuzovat, že pokud se pohybová intervence u těchto pacientů zahájí časně po stanovení diagnózy, může se částečně předejít strukturálním změnám (nebo spíše oddálit jejich rozvoj a zmírnit jejich finální rozsah a dopad), které vznikají v důsledku samotného onemocnění, a které jsou v pozdní fázi zahájení pohybové intervence již nereverzibilní (jako např. flekční kontraktury). Nicméně, pokud se zahájí PI i v pozdním stadiu onemocnění, kde již došlo k rozvoji strukturálního postižení v takové intenzitě a rozsahu, které už nejde klinicky významně zmírnit jakoukoliv intervencí, tak pak už jde jen o udržování dosažitelného efektu, tak aby se nezhoršil k původním hodnotám

nebo dokonce nad jejich rámec. Proto je zásadní začít hned po stanovení diagnózy s intenzivní PI a edukací pacienta, dokud je schopen se o sebe postarat, aby se co nejvíce zabránilo anebo předešlo rozvoji strukturálního ireverzibilního poškození.

Únava a reaktivní deprese jsou manifestace, které mohou výrazně snížit motivaci ke každodennímu cvičení. Deprese je častá manifestace, která patří k celkovým nespecifickým projevům SSc (BASSEL et al., 2010). Naše PI nevedla k významnému zmírnění deprese. Předpokládáme, že k nedostatečnému efektu PI na depresi došlo z několika možných důvodů. Pacienti v IS sice měli individuálně přizpůsobenou pravidelnou a intenzivní šestiměsíční intervenci pod vedením fyzioterapeuta a ergoterapeuta a motivační pohovory byly důležitou součástí každého sezení (co zjevně nebylo dopřáno pacientům v KS). Na druhou stranu se pacienti v IS na rozdíl od pacientů v KS navzájem v období půl roku potkávali, což jim dvakrát týdně připomínalo skutečnost, že jsou „nemocní“ a že jsou „pacienti“, nebo dokonce, že tato nemoc dokáže u jiných pacientů způsobit i mnohem závažnější postižení než u nich samotných (jak sami opakovaně zmiňovali). Nejen z vlastních zkušeností víme, že většina pacientů se SSc se na začátku onemocnění (v době výskytu prvních manifestací nebo při stanovení diagnózy) těžce konfrontuje se svojí nemocí, ignoruje jí anebo jí odmítá a nepřipouští si jí. Samozřejmě to má své přirozené psychologické fáze jako u každého těžkého onemocnění. Dalším důvodem by mohla být i skutečnost, že za období intervence sice došlo ke zlepšení funkce rukou a tváře, ale nedošlo k žádným viditelným změnám ve vzhledu – tzv. „body image“ a jeho negativní vnímání zůstalo nezměněné. Posledním možným aspektem, který může ovlivnit depresi, je fyziologická reakce organismu na stres vyvolaný cvičením, která může být u těchto pacientů těžce snášena a navíc jim opět připomínat, že jsou nemocní.

Únava je přítomna u 72-89 % pacientů se SSc a patří mezi nejvýznamnější symptomy pacientů se SSc (BASSEL et al., 2010). Naše výsledky také demonstrují trend numerického zlepšení únavy (respektive kognitivní složky v dotazníku FIS, která může být únavou zhoršena). Domníváme se, že možný přínos naší PI u některých pacientů (který však nevedl k statisticky významnému zlepšení na skupinové úrovni) mohl spočívat v tom, že se pacienti potkávali navzájem a s fyzioterapeutem/ergoterapeutem, aktivně se do řešení problémů spojených se svou nemocí zapojovali a donutilo je to zpracovávat informace získané z celého programu, vnímat je a reagovat na ně.

Výsledky rovněž prokázaly trend k numerickému zlepšení kvality života – konkrétně v omezení pro tělesnou bolest (SF-36: doména 3) a pro emoční problémy (SF36: doména 7). Opět jsme na individuální úrovni mohli pozorovat zlepšení, které na skupinové úrovni nedosáhlo statistické významnosti, v oblastech, které jsou pravděpodobně sekundární k demonstrovanému zlepšení funkce rukou a tváře a funkčních schopností.

U pacientů s IZM měla PI podle objektivně a subjektivně hodnocených parametrů významný pozitivní vliv na funkci svalů (jak sílu (MMT-8), tak i vytrvalost (FI-2)), funkční schopnost (HAQ) a depresi (BDI-II). Pozorovali jsme i trend k numerickému zlepšení subjektivně hodnocené kvality života (SF-36, konkrétně zmírnění omezení fyzické činnosti a omezení pro fyzické problémy) a únavu (FIS, konkrétně fyzickou složku). Tento pozitivní efekt však nebyl udržen po ukončení pohybové intervence u žádného ze zmíněných parametrů, i když zhoršení zaznamenané v měsíci 12 (tj. 6 měsíců po skončení šestiměsíční PI) nedosáhlo až k hodnotám evidovaným po 3 měsících PI (tj. měsíc 3) u parametrů hodnotících svalovou sílu (MMT-8) a vytrvalost (FI-2) a u parametru hodnotícího depresi (BDI-II) se k této úrovni přiblížilo.

Na rozdíl od PI u pacientů se SSc jsme u PI u pacientů s IZM pozorovali progresivně vzrůstající pozitivní účinek (v absolutních hodnotách i dle statistické významnosti) od začátku až po konec PI. Tedy po celou dobu šestiměsíční PI se zlepšovala jak svalová síla (MMT-8), tak i svalová vytrvalost (FI-2). Námi demonstrované výsledky jsou v souladu s ostatními publikovanými studiemi, které jsou uvedeny v úvodu disertační práce formou literární rešerše. Obdobně jako u projektu PI u pacientů se SSc nemá smysl ani zde přímo srovnávat míru efektu naší PI na zmíněné parametry vzhledem k výrazné heterogenitě skladby jednotek PI, frekvenci, intenzitě a délce aplikované intervence či různorodosti zvolených měřených parametrů v publikovaných pracích. Navíc skladba naší intervenční jednotky a frekvence a časové období její aplikace a následného období sledování představuje unikát v oblasti nefarmakologické intervence u IZM. Dle provedené rešerše dosud žádná publikovaná práce nezkoumala vliv dlouhodobého, intenzivního a aktuálního stavu pacienta přizpůsobeného tréninku všedních denních činností (ADL), který představuje v našem projektu 86 % skladby PI (6 dnů ze 7 v týdnu, včetně domácího cvičení).

V rešerši uvedené studie rovněž prokazují, že cvičení nezhoršuje aktivitu nemoci a je bezpečné. Tento aspekt je i jedním z cílů naší studie, avšak analýzy prováděné ke zhodnocení bezpečnosti (jako např. sérové hladiny svalových enzymů, zánětlivých cytokinů a chemokinů, analýza exprese zánětlivých markerů ve svalové tkáni a primokulturách myoblastů a myocytů izolovaných ze svalové biopsie před zahájením a po ukončení šestiměsíční pohybové intervence), jsou nad domluvený rámec této dizertační práce a budou použity v připravovaném manuskriptu určeném k podání do časopisu s IF. Nicméně existují i studie, které demonstrují, že cvičení je prospěšné ve smyslu snížení zánětlivých markerů poukazujících na aktivitu choroby (HICKS et al., 1993; MATTAR et al., 2014a).

Naše PI (ADL trénink) měla pozitivní vliv i na zmírnění deprese (tj. obecněji řečeno i na psychický stav) pacientů s IZM v IS. Na základě opakovaných pohovorů s pacienty s IZM v IS víme, že většina pacientů měla na začátku onemocnění výraznou negativní zkušenost spojenou s negativním emočním prožitkem (který pravděpodobně zanechal hlubokou paměťovou stopu vedoucí k rozvoji neadekvátních obav a nesprávných pohybových stereotypů) na podkladě vzniklého oslabování až úplné ztráty svalové síly, kdy, již nezvládali vyjít do schodů, poběhnout, dřepnout si nebo se zvednout ze dřepu, učesat se, ztratili rovnováhu (dle slov pacientů „půdu pod nohama“), opakovaně upadli atd. Jsou to každodenní pohybové stereotypy, kterým se nemocní pak už jen ze strachu a nemohoucnosti raději vyhýbali a postupně si je nahradili jinými (patologickými) stereotypy. Dalo by se s nadsázkou říct, že si pak pacient v mozku naprogramoval kompenzační špatné pohybové stereotypy (protože každý pohyb je řízen mozkiem) (VÉLE, 2012) a následně je zautomatizoval. Lze předpokládat, že v průběhu nemoci, i přes potenciální (ale často limitovanou) účinnost farmakoterapie a zmírnění zánětu postižených svalů (provázené částečným zlepšením svalové síly, případně vytrvalosti) došlo k tomu, že přestali adekvátně využívat určité svalové skupiny a jejich správné zapojení do fyziologických stereotypů pohybu a tím pádem dále přispívali k atrofii svalů a progresivnímu zhoršení svalové síly, vytrvalosti a funkce obecně. Věříme, že ADL trénink tento strach odboural, ale i obnovil základní pohybové „zdravé ADL“ stereotypy a přispěl spolu s intenzivním posilovacím tréninkem k statisticky a klinicky významnému zlepšení svalové síly, svalové vytrvalosti a k pozitivnímu ovlivnění psychického stavu (tj. zmírnění deprese). Účinek našeho tréninku byl demonstrován i ve zlepšení funkční schopnosti (HAQ), která je pro tyto pacienty a jejich kvalitu života

(demonstrováno trendem k numerickému zlepšení v SF-36 – v doméně omezení fyzické funkce a omezení pro fyzické problémy) velmi podstatná.

Zlepšení svalové síly (MMT-8) a vytrvalosti (FI-2) se v období sledování po skončení šestiměsíční PI neudrželo, a hodnoty v měsíci 12 klesly téměř k hodnotám dosaženým v měsíci 3. Podobně došlo v měsíci 12 ke zhoršení hodnot deprese (BDI-II) a funkční schopnosti (HAQ) na úroveň hodnot z měsíce 3. Předpokládáme, že pacienti nebyli dostatečně motivováni k pokračování v samostatném domácím pravidelném ADL tréninku. Naše výsledky potvrzují, že i přes správnou edukaci, instruktáž a individuální přizpůsobení intenzivní pravidelné dlouhodobé cvičební jednotky zůstává jedním z hlavních aspektů samotný aktivní přístup pacienta k uzdravení se. Edukace by měla být proto prováděna opakovaně ze strany všech zdravotníků podílejících se na zdravotní péči o pacienta s IZM od začátku a v celém průběhu jeho onemocnění. O důvod víc by měla být takováto PI zásadní a nedílnou součástí komplexní terapie v některých případech IZM, kde farmakoterapie není účinná (nebo je účinná jen minimálně). Každopádně každý pacient s IZM by měl pravidelně docházet (mimo jiné) na kontrolu pohybové intervence k odborníkům (adekvátně erudovaným fyzioterapeutům a lékařům), zda jí správně provádí a zda její intenzita nebo forma nezhoršuje aktivitu onemocnění.

Dále jsme pozorovali trend k numerickému zmírnění únavy (FIS), konkrétně jejího fyzického rozměru. Předpokládáme, že ke zlepšení tohoto parametru na individuální úrovni (které nedosáhlo statistické významnosti na skupinové úrovni) došlo na základě skutečnosti, že pacienti byli před PI inaktivní, v dekonkci, s nedostatečnou svalovou silou a výdrží. A tyto parametry byly naší PI přímo pozitivně ovlivněny.

Závěr

Ve své disertační práci demonstruji, že námi navržená specializovaná, dlouhodobá, intenzivní a individuálně přizpůsobená pohybová intervence (v intervenční skupině) vedla u pacientů se SSc ve srovnání s pozorovaným statisticky významným progresivním zhoršením v kontrolní skupině v období intervence k statisticky významnému zlepšení v objektivně a subjektivně hodnocené funkci (Δ FTP, HAMIS, CHFS) a síle stisku rukou (dynamometrie), objektivně hodnocené funkci tváře (vzdálenosti mezi řezáky/rty) a také v subjektivně hodnocené funkční schopnosti specifické pro toto onemocnění (sHAQ). V období sledování (tj. po ukončení pohybové intervence) došlo naopak k významnému zhoršení nebo stagnaci dosažených pozitivních výsledků v intervenční skupině. Pouze trend numerického zlepšení v intervenční skupině ve srovnání s trendem numerického zhoršení v kontrolní skupině, které ale nedosáhly statistické významnosti, byl pozorován u subjektivně hodnocených parametrů hodnotících funkci tváře (MHISS), funkční schopnost (HAQ), únavu (FIS – kognitivní rozměr) a některých domén kvality života (SF-36 – omezení pro tělesnou bolest a fyzické problémy).

U pacientů s IZM vedla námi navržená specializovaná, dlouhodobá, intenzivní a individuálně přizpůsobená pohybová intervence (v intervenční skupině) ve srovnání s pozorovaným statisticky významným zhoršením v kontrolní skupině v období intervence k statisticky významnému zlepšení v objektivně hodnocené síle (MMT-8) a vytrvalosti svalů (FI-2) a také v subjektivně hodnocené funkční schopnosti (HAQ) a depresi (BDI-II). V období sledování (tj. po ukončení pohybové intervence) došlo k významnému zhoršení dosažených výsledků v intervenční skupině a přiblížení se jejich hodnot k hodnotám naměřeným v půlce pohybové intervence (tj. měsíc 3). Pouze trend numerického zlepšení v intervenční skupině ve srovnání s trendem numerického zhoršení v kontrolní skupině, které nedosáhly statistické významnosti, byl pozorován u některých subjektivně hodnocených domén kvality života (SF-36 – omezení fyzické činnosti a omezení pro fyzické problémy) a únavy (FIS – fyzický rozměr).

Náš intervenční program nejen zabránil přirozenému průběhu progresivního zhoršení funkce rukou a úst u pacientů se SSc, a očekávaného zhoršení svalové síly a vytrvalosti u pacientů s IZM, ale vedl k významnému zlepšení sledovaných parametrů, které bylo klinicky významné u podstatné části pacientů. Navíc také vedl k významnému zlepšení

některých subjektivně hodnocených parametrů v intervenční skupině u obou onemocnění (např. funkční schopnost, deprese).

Zásadním přínosem naší studie je, že se jedná o kontrolovanou studii s vyváženým robustním počtem pacientů se vzácnými onemocněními v obou skupinách (kontrolní i intervenční) zkoumající vliv komplexní, individuálně přizpůsobené, intenzivní a dlouhodobé (konkrétně šestiměsíční, přičemž většina studií byla v délce 3 měsíce a méně) pohybové intervence s následným šestiměsíčním obdobím sledování („follow-up“). Další silnou stránkou je hodnocení objektivních parametrů fyzioterapeutem zaslepeným k intervenci a použití standardizovaných, validovaných dotazníků a testů citlivých na změnu. Dalším stěžejním přínosem je zakomponování nově zkoumaných prvků do pohybové intervence, které dosud nebyly u těchto onemocnění v odborné literatuře zkoumány. U pacientů s IZM jde o ADL trénink (trénink všedních denních činností), který je obecně zásadní pro rekonvalescenci pacientů a v našem programu představoval 86 % dnů v cvičebním týdnu. U pacientů se SSc jde o postizometrickou relaxaci s následným protažením svalů obličeje, která je zásadní pro zmírnění obličejového hendikepu v důsledku fibrózy kůže v této oblasti u pacientů se SSc. Dalším přínosem je začlenění nově zkoumaných parametrů, jejichž analýza však přesahuje domluvený rámec této disertační práce (jako např. již zmíněné tělesné složení, stabilita, zánětlivé cytokiny a chemokiny v systémovém oběhu, nebo dosud nezmiňovaná komplexní metabolická analýza ve svalové tkáni a buňkách primokultur ze svalové biopsie před a po cvičení ve srovnání se zdravými kontrolami – jedná se o navazující grantový projekt AZV pana prof. MUDr. Jiřího Vencovského, DrSc.).

Nicméně hlavní limitací naší studie je randomizace, kterou jsme si nemohli dovolit provést z organizačních, kapacitních i etických důvodů vzhledem k dizajnu samotné studie (plán rekrutovat minimálně 25-30 pacientů se vzácným onemocněním, kteří by byli schopni absolvovat pohybovou intervenci po dobu šesti měsíců, a stejného počtu pacientů do kontrolních skupin). Tuto limitaci jsme se pokusili vyvážit kontinuálním neselektovaným oslovením všech pacientů s danými nemocemi (IZM a SSc), kteří byli v době rekrutace sledováni na Revmatologickém ústavu a zejména komplexní analýzou rozdílů v zásadních parametrech (které by mohly mít vliv na výsledky intervence) detekovaných mezi kontrolní a intervenční skupinou před zahájením samotné pohybové intervence (tj. v měsíci 0). Nalezené statisticky významné rozdíly u některých

parametrů (u SSc: trvání nemoci, modifikované Rodnanovo kožní skóre, rychlost sedimentace erytrocytů; u IZM: svalová síla hodnocená pomocí MMT-8 a současná denní ekvivalentní dávka prednisonu) byly zohledněny ve statistické re-analýze hodnot adjustovaných k těmto odlišným parametrům. Analýza adjustovaných hodnot však prokázala stejné výsledky jako u neadjustovaných hodnot, ačkoliv došlo ve většině případů k očekávanému mírnému oslabení hladiny statické významnosti (která však zůstala u všech stěžejných a zde prezentovaných výsledků zachována). Rovněž byla provedena komplexní analýza (která je nad domluvený rámec této disertační práce) použití jednotlivých csDMARDs a glukokortikoidů (a jejich dávek) u obou skupin (intervenční i kontrolní) a to nejen před zahájením intervence (tj. měsíc 0) ale i v průběhu celého projektu (tj. měsíc 3, 6, 12), která neprokázala statisticky významné rozdíly v průběhu celého projektu mezi kontrolní a intervenční skupinou u obou onemocnění (kromě zmíněné současné ekvivalentní denní dávky prednisonu v měsíci 0 u IZM) a proto ani nebylo nutné tyto parametry zahrnout do adjustačních analýz zmíněných v sekci metody a výsledky s výjimkou ekvivalentní dávky prednisonu, ke které bylo u IZM adjustováno.

Do budoucna plánujeme uskutečnit komplexní edukační projekty pro fyzioterapeuty a lékaře věnované každému onemocnění zvlášť, podložené výsledky našeho výzkumu.

Závěrem je tedy možné shrnout, že takto metodicky a individuálně přizpůsobené cvičební jednotky (pohybové intervence) jsou jednou z vhodných možností uplatnění v komplexní léčbě SSc a IZM pod vedením fyzioterapeuta se znalostí problematiky těchto nemocí, a to z důvodu kvalitního provádění pohybů bez přetěžování a zabránění možné exacerbaci nemoci z přetížení.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. BASSEL, Marielle, et al. Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology*, 2010, 50.4: 762-767.
2. BONGI, S. Maddali, et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009b, 27.3: S44.
3. DAVIDSON, Megan; DE MORTON, Natalie. A systematic review of the Human Activity Profile. *Clinical Rehabilitation*, 2007, 21.2: 151-162.
4. DITTNER, Antonia J.; WESSELY, Simon C.; BROWN, Richard G. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *Journal of psychosomatic research*, 2004, 56.2: 157-170.
5. FELSON, D. T., et al. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*, 1993, 36.6: 729-740.
6. GREGORY, William J.; WILKINSON, Jack; HERRICK, Ariane L. A randomised controlled trial of wax baths as an additive therapy to hand exercises in patients with systemic sclerosis. *Physiotherapy*, 2019, 105.3: 370-377.
7. HICKS, J. E., et al. Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patient with polymyositis. *The Journal of rheumatology*, 1993, 20.8: 1399-1401.
8. MADDALI-BONGI, S., et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatology international*, 2011, 31.7: 895-901.
9. MATTAR, Melina Andrade, et al. Exercise as an adjuvant treatment in persistent active polymyositis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 2014a, 20.1: 11-15.
10. MEDSGER, T. A., et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003, 21.3; SUPP/29: S42-S46.
11. MOUTHON, Luc, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007, 66.12: 1651-1655.
12. MUGII, Naoki, et al. Long-term follow-up of finger passive range of motion in Japanese systemic sclerosis patients treated with self-administered stretching. *Modern rheumatology*, 2019, 29.3: 484-490.
13. MUGII, Naoki, et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 2006, 33.8: 1586-1592.
14. PILS, K.; GRANINGER, W.; SADIL, F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil*, 1991, 1.1: 19-21.

15. POPE, J. E., et al. Variability of skin scores and clinical measurements in scleroderma. *The Journal of rheumatology*, 1995, 22.7: 1271-1276.
16. RANNOU, François, et al. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: Construct validities of the Cochin hand function scale, health assessment questionnaire (HAQ), systemic sclerosis HAQ, and medical outcomes study 36-item short form health survey. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2007, 57.1: 94-102.
17. RIDER, Lisa G., et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), Physician Global Damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative ... *Arthritis care & research*, 2011, 63.S11: S118-S157.
18. SANDQVIST, Gunnel; EKLUND, Mona. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care & Research*, 2000, 13.6: 382-387.
19. SCHOUFFOER, A. A., et al. Randomized comparison of a multidisciplinary team care program with usual care in patients with systemic sclerosis. *Arthritis care & research*, 2011, 63.6: 909-917.
20. TOROK, Kathryn S., et al. Reliability and validity of the delta finger-to-palm (FTP), a new measure of finger range of motion in systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2010, 28.2 Suppl 58: S28.
21. VALENTINI, Gabriele, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. *Annals of the rheumatic diseases*, 2003, 62.9: 901-903.
22. VÉLE, František. Vyšetření hybných funkcí z pohledu neurofyziologie: příručka pro terapeutu pracující v neurorehabilitaci. Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-608-1.
23. WANG, Yuan-Pang; GORENSTEIN, Clarice. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics*, 2013, 68.9: 1274-1287.