

Author information Copyright and License information Disclaimer, MUDr. Lubomír Mankovecký, CSc., ředitel medicínského výzkumu Výzkumný ústav balneologický a manažer vakcinačního centra Ústřední vojenská nemocnice Praha, MUDr. Dana Šašková, náměstkyně pro lékařskou, ošetrovatelskou a lázeňskou péči Léčebných lázní Lázně Kynžvart, spo., Ing. František Och, ředitel a předseda Rady Výzkumného ústavu balneologického, v.v.i., Ing. Lukáš Kulaviak, PhD Vícefázová hydrodynamika, Ústav chemických procesů AV ČR

Název zprávy: Preklinická studie léčebného účinku mikrobublinné vodní koupele na kožní onemocnění

Lubomír Mankovecký^{1,2,3,6}, Dana Šašková^{2,3,4,5}, František Och^{4,5}, Lukas Kulaviak^{1,4,6}

Abstract

Výzkumný ústav balneologický vvi a Léčebné lázně Lázně Kynžvart spo, preklinická studie 2021 - 2022 účinku mikrobublin ve vodní koupeli na vybraná kožní onemocnění dětských a dospělých pacientů – atopický ekzém a psoriasis vulgaris. Projevy atopického ekzému a psoriázy u Studijní i Kontrolní skupiny se během lázeňského pobytu zlepšily. U studijní skupiny se zlepšily až o desítky procent proti Kontrolní skupině. Projekt odpověděl na hypotézu, že mikrobubliny ve vodní fázi, produkované speciálními generátory, v rozmezí velikosti 1-100 μm , se v budoucnu mohou stát zásadní inovací v lázeňské léčbě v podobě nových léčebných balneologických procedur.

Projekt byl proveden podle Plánu studie a Protokolu studie, které byly projednány a schváleny Etickou komisí Fakultní nemocnice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

Projekt byl technicky zabezpečen koupelovou vanou typ LUSO 180 MINIMILK+, podle údajů výrobce firmy Koller s.r.o. osazenou generátorem mikrobublin, produkovaných ve velikosti 30–50 μm . Obsluhu prováděl vyškolený personál.

Pro studii byl proveden výběr probandů v celkovém počtu 30 pacientů, z nichž 15 bylo zařazeno do Studijní skupiny a 15 do Kontrolní skupiny. U Kontrolní skupiny byl aplikován standardní léčebný plán (obvyklý rozpis užívaných procedur) v souvislosti s diagnózou. Studijní skupina absolvovala identický léčebný plán navíc s jednou koupelí s mikrobublinami každý den v týdnu (kromě neděle). Účinky byly sledovány na objektivně hodnotitelných dermatologických kalkulátorech PASI, BAS, EASI, SCORAD a DLQI Score, Kvalita života a Počet a stav ložisek. Vedle toho byla pořizována slovní dotazníková dokumentace a fotodokumentace před zahájením léčby, týdně od přijetí a po ukončení léčení. Ve všech případech, v kontrolní i studijní skupině, došlo podle hodnotících kritérií ke zlepšení stavu. K významnému zlepšení stavu došlo ve Studijní skupině s koupelovou procedurou s mikrobublinami, a to přes závažnější klinický stav hodnocený podle vstupních průměrných hodnot vstupního dermatologického scóre. Toto je doloženo objektivními ukazateli dermatologických scóre v plném textu článku. Hodnocení klinického stavu, kalkulátory dermatologického scóre bylo provedeno vždy při vstupní prohlídce a po ukončení léčby.

Závěr: Koupel s mikrobublinami může být významným nástrojem klinické praxe v léčebném mírnění kožních chorob. Preklinická analýza zkoumala mikrobublinné koupele na bázi kohoutkové vody. Klinické využití mikrobublinných technologií s přísadami představuje široké spektrum možných témat, které bude vhodné postupně zkoumat.

Výsledky preklinické studie pomohou stanovit zpřesnění zadání navazujících klinických studií účinků mikrobublinných koupelí. Proto závěry obsahují doporučení navrhnout navazující témata k metodice diagnostického výběru statusů probandů, k volbě vhodných fyzikálně-chemických vlastností mikrobublin (velikostní distribuci, zádrž plynu, zeta potenciál, chemické složení, aj.), k volbě postupu využívajícího uznanou přírodní léčivou minerální vodu, dále k volbě vhodných přísadových mikrobublinných koupelí, ke stanovení vhodného léčebného plánu s koupelí s mikrobublinami vhodné pro danou diagnózu. Takto pojatou inovativní proceduru lze pak kombinovat s možnými individuálními úpravami léčebných procedur pro každého probanda, což může posloužit k metodice hodnocení účinku na konkrétního probanda a na celou skupinu, a v konečném důsledku k využití počítačového zpracování výsledků s uplatněním umělé inteligence k samoučícímu postupu zlepšování účinnosti léčebného plánu podle poznatků z klinické praxe.

Keywords: microbubbles, preclinical analysis, atopic eczema, psoriasis, therapeutic bath

1. Úvod (Introduction)

Výzkum vlastností mikrobublin, dále aplikovaný výzkum a experimentální vývoj pro jejich praktické využití, je v ČR i ve světě roztržštěný. Jednotlivé aplikace v humánní a veterinární medicíně, životním prostředí, čistírnách odpadních vod, povrchovém a podzemním čištění, těžby a dalších úprav povrchové vody, včetně registrovaných přírodních léčivých zdrojů a přírodních léčivých minerálních vod, jsou řešeny v relativní izolaci.

Lékařský výzkum v balneologické části oboru Rehabilitační a fyzikální lékařství (RFM) patří především do oblasti aplikovaného výzkumu, resp. experimentálního vývoje léčebných postupů (léčebných intervencí), v závislosti na fyzikálně-chemických vlastnostech mikro a nanobublin z hlediska jejich velikosti, hustoty, retence plynu (doby zdržení plynu), koncentraci kyslíku ve vodě pro různá aditiva (přímesi), atd. To představuje širokou škálu aplikací pokročilých technologií v balneologii s využitím vědeckých poznatků od bioelektrodynamiky po bioinformatiku. Vysokofrekvenční ultrajemné elektro-magnetické biosignály generované implozí mikro nebo nanobublin v kožních pórech jsou klíčové pro pochopení jejich role ve fyziologii buněk a studie jejich využití. Budoucí aplikaci těchto znalostí musí nutně provázet personalizace přístupu při výběru léčebného plánu pro každého pacienta. Tato personalizace rozhodování s podporou výše uvedené bioinformatiky je však možná na základě sledování a správy dat pacientů s definovaným okruhem vybraných onemocnění (např. dermatologických) s využitím principů umělé inteligence (AI) a samoučícího algoritmu.

V posledních desetiletích se v Česku, ale i ve světě vůbec, výskyt atopického ekzému v populaci zvyšuje až na 25%, což se přisuzuje vlivům životního prostředí, potravě a životnímu stylu. Kožní onemocnění typu Atopický ekzém a Psoriasis vulgaris jsou celosvětový problém. Americká asociace dermatologických vědeckých pracovišť (American Academy of Dermatology Association) sdružující 20500 lékařů uvádí, že atopický ekzém v různém stupni postižení ovlivňuje až 25 procent dětí a 2 až 3 procenta dospělých. Odhaduje se, že u cca 60 procent populace s touto diagnózou se atopický ekzém rozvine již v prvním roce života a u devadesáti procent populace s touto diagnózou se toto onemocnění vyvine před 5. rokem věku. Atopický ekzém však může začít i během puberty nebo i později. Na vzniku kožních onemocnění se podílejí faktory genetické, dále defekt kožní bariéry, imunologická odpověď, vlivy životního prostředí a infekční agens. Terapie atopického ekzému spočívá v aplikaci emoliencií, inhibitorů kalcineurinu (topické imunomodulátory), lokální aplikaci kortikosteroidní masti a antihistaminik. Začíná se využívat biologická léčba a perspektivně i

genová terapie. Problematické bývá dlouhodobé užívání kortikosteroidních preparátů, s projevy nežádoucích vedlejších účinků. Kortikoidy mají především účinky protizánětlivé a protisvědivé. Emoliencia (udržovací a promazávací masti a krémy) napomáhají léčbě a hojení a současně omezují na nejnutnější míru spotřebu kortikoidů, a tím se zlepšuje i ochrana kůže. Pacienti s atopickým ekzémem často trpí mikrobiálním postižením kůže. Terapie, která bez vedlejších negativních nežádoucích účinků pomůže snížit nebo odstranit spotřebu některých standardně užívaných léčiv či vylepšit regenerační procesy a zmírnit klinické projevy, je určitě vhodným tématem dalšího výzkumu.

Cíl Projektu

Ověřit hypotézu o pozitivním efektu vodní koupele s mikrobublinami k podpůrné léčbě u vybraných kožních onemocnění – Psoriasis vulgaris a Atopický ekzém. Preklinická analýza vedle dále uvedených výsledků poskytla významná data pro formulaci zadání navazujících klinických studií.

Léčebná aplikace mikrobublinné vodní koupele na kožní onemocnění není úplnou novinkou. Původní využití mikrobublin bylo orientováno především na wellness proceduru, a tak je tomu převážně dodnes. Na začátku 21. století, se objevily observační případové studie aplikací mikrobublinných koupelí. Většinou došlo v jednotlivých případech k dosažení úlevy v případech závažného postižení kožní chorobou. Přes pozitivní signální informace o účincích mikro a nanobublin na kožní onemocnění však dosud chyběly standardní klinické studie. Z toho důvodu vznikl projekt preklinické studie účinku mikrobublin ve vodní koupeli na kožní onemocnění dětských a dospělých pacientů. Projekt byl proveden v Léčebných lázních Lázně Kynžvart spo (dále jen LLLK) ve spolupráci s Výzkumným ústavem balneologickým v.v.i. Jak bude dále popsáno, výsledky potvrdily oprávněnost hypotézy léčebného účinku. Nicméně zůstává dál řada otázek, na které mohou dát odpovědi pouze další standardní klinické testy. Provedení klinických studií výše uvedené procedury (intervencí) je nutné pro jejich možné zavedení do léčebné klinické praxe. Již dnes je však možné využívat známé účinky mikrobublinné koupele na bázi kohoutkové vody, podávané jako medical wellness procedura. Postupnému zavádění mikrobublinných koupelí do léčebného procesu musí předcházet výzkum dílčích témat v návaznosti na:

- diagnostické zařídění pacienta (pohlaví, věk, závažnost onemocnění podle dermatologického score, velikost kožních ložisek, imunologického profilu apod.),
- lékařské rozhodnutí jakou mikrobublinnou proceduru zvolit, s jakými vlastnostmi (doba aplikace, frekvence ve dnech, teplota koupele, velikost mikrobublin, hustota plynu, koupel na bázi kohoutkové vody nebo na bázi léčivých minerálních vod ev. i s rozpustnými přísadami aj.). Dále jak ji v průběhu léčby měnit v závislosti na změnách klinického stavu pacienta a dopadu na celkový léčebný plán. Přitom se předpokládá, že pacient bude mít možnost po absolvování léčby ve zdravotnickém zařízení využít k léčbě i použití přenosného zařízení na generaci mikrobublin pro samoléčení doma. Pro tento případ se předpokládá i vzdálené sledování stavu pacienta formou ICT prostřednictvím aplikace smart phone.
- R&D pevně instalovaných van s určením pro zdravotnická zařízení (léčebné lázně, kožní kliniky apod.) nebo i pro domácí použití
- R&D přenosných mikrobublinných generátorů pro krátkodobé i trvalé aplikace v domácím prostředí.

Mikrobubliny

Mikrobubliny mají rozměr 1–100 miliontin metru. Pro bubliny s rozměry nižšími než 1 mikron se užívá název nanobubliny. V preklinické studii byly aplikovány mikrobubliny v pásmu mezi 30–50 miliontimami metru podle údajů výrobce koupelové vany osazené mikrobublinným generátorem. Díky této velikosti mohou vnikat i do nejmenších pórů lidské kůže a účinně tam působit. Dosavadní účinky těchto koupelí byly zkoumány některými výrobci izolovaně jako individuální observační případové studie, bez možností srovnání se správně zvolenou kontrolní skupinou. Jsou známé studie MicroSilk® hydrotherapy by Jason® [1] nebo The White Water corp in cooperation with Cashido Corp. [3] Ve světě je technologie mikro a nanobublin dnes již široce rozvinutá, především v Asii (Čína, Japonsko, Thajsko, Vietnam, Indie) a v USA. Je mnoho zpráv o úspěšných aplikacích mikrobublin ve vodárenství, úpravárenství a čištění odpadních vod, v pěstování vodních kultur, hydroponii, a dalších nezdravotnických oborech. V medicínských aplikacích převažuje využití mikrobublin jako kontrastní látky v zobrazovacích technologiích. Mikrobublinné technologie jsou i v Evropě sporadicky používány jako antiaging wellness procedury. Stanovení vědecky ověřených technologických postupů léčebných mikrobublinných koupelí na principech medicíny založené na důkazech, **dosud nebylo provedeno**. Bohatý dokumentační materiál provedené studie, jehož vyhodnocení přineslo dále uvedené poznatky o účincích mikrobublinných koupelí, je ještě dále studován právě pro stanovení několika typů procedur, které budou zkoumány z hlediska účinku. Objektivní poznání mechanismu účinku a exaktní hodnocení v dalším výzkumu jsou nutné. Popsaná Preklinická studie je prvním krokem na dlouhé cestě rozvoje neinvazivní balneologické péče.

2. Metody

Projekt byl proveden podle Plánu studie a Protokolu studie, které byly projednány a schváleny Etickou komisí Fakultní nemocnice Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

Projekt byl technicky zabezpečen koupelovou vanou typ LUSSO 180 MINIMILK+, osazenou generátorem mikrobublin, podle údajů výrobce ve velikosti kolem 30–50 μm .

Mikrobubliny pronikají hluboko do kožních pórů, kde po kontaktu s povrchem pórů může docházet k jejich periodickému smáčení plynem a flotací nečistot, popř. k mikroimplozi, která působí mechanicky na nervová zakončení a cévní mikrokapiláry. V rámci vasodilatace je zvýšeně rozváděn uvolňovaný kyslík z mikrobublin, což působí oxygenoterapeuticky i v místě poškozené kůže. Zlepšují se tak metabolické procesy související s regenerací a hojením a rovněž signální procesy ovlivňující imunitní systém. Navíc vlivem imploze mikrobublin dochází mechanickým efektem ke zvýšenému uvolňování a vyplavování látek obsažených v kožních pórech a tím k čistícímu efektu a detoxikačnímu efektu a hydrataci pokožky. Podle systematické rešerše byla stanovena hypotéza účinku na mikro a nano bubliny s tím, že aplikace mikrobublin působí protizánětlivě s podporou hojících procesů u vybraných onemocnění.

Realizace projektu, sběr dat a jejich vyhodnocení byla provedena ve spolupráci Léčebných lázní Lázně Kynžvart spo (dále jen LLLK) a Výzkumného ústavu balneologického vvi. (dále jen VUB) pod názvem úkolu Preklinická studie účinku mikrobublin ve vodní koupeli na kožní onemocnění dětských a dospělých pacientů.

Stručný postup: Byl proveden výběr probandů v celkovém počtu 30 pacientů. 15 bylo zařazeno do Studijní skupiny a 15 do Kontrolní skupiny. U Kontrolní skupiny byl aplikován standardní léčebný plán (obvyklý rozpis užívaných procedur). Studijní skupina absolvovala identický léčebný plán a k tomu navíc jednu mikrobublinnou koupel každý den v týdnu (kromě

neděle). Účinky byly sledovány pomocí objektivně hodnotitelných dermatologických score PASI, PAS, EASI, SCORAD, Kvalita života a Počet a stav ložisek. Vedle toho byla pořizována slovní dotazníková dokumentace a fotodokumentace týdně od přijetí až po propuštění z léčení. Hodnocení klinického stavu probandů bylo provedeno kalkulátory pro výše uvedené dermatologické score vždy při vstupní prohlídce a po ukončení léčby.

2.1 Popis metodiky

Referenční a randomizační princip.

V rámci komplexního vstupního vyšetření jsou probandi vybíráni systematicky tak, aby vyhovovali kritériím zařazení do studie podle indikačních kritérií protokolu studie, a naopak, aby nebyli do studie zařazováni pacienti, splňující kontraindikační kritéria protokolu. Randomizační princip a Placebo, princip dvojitého zaslepení nebyl uplatněn.

2.1.1 Studijní a kontrolní skupina, standardní lázeňská léčba

Kontrolní skupina zahrnovala probandy splňující shodná indikační a kontraindikační kritéria s aplikací standardních lázeňských procedur používaných v lázeňské léčbě u stanovených diagnóz.

Studijní skupina zahrnovala rovněž probandy splňující shodná indikační a kontraindikační kritéria s aplikací standardních lázeňských procedur používaných v lázeňské léčbě u stanovených diagnóz, s přidáním jedné koupelové procedury s mikrobublinami, a to denně 6x v týdnu kromě neděle.

Koupelová procedura s mikrobublinami využívala léčbu kohoutkovou vodou s obsahem vygenerovaných mikrobublin. Generátorem mikrobublin, který je součástí vany LUSO 180/MINIMILK+, splňuje základní požadavky stanovené pro posuzování shody podle právních předpisů upravujících technické požadavky na výrobky se značkou CE. Procedura byla aplikována denně, kromě neděle, po dobu 20 min. ve vodě o teplotě 37 st. C, o stanoveném objemu cca 100 – 150 l kohoutkové vody přiměřeně tělesnému objemu probanda. Celková délka léčby trvala 28 dní u dospělých s psoriázou a u dětských pacientů s psoriázou a atopickým ekzémem. U dospělých s atopickým ekzémem byla délka léčby 21 dní.

Standardní procedurální lázeňská léčba (Rozpis procedur)

Rozpis běžných procedur pro děti v indikaci XXX/2 atopický ekzém, XXX/1 psoriasis vulgaris v LLLK 28 dní:

Vstupní komplexní vyšetření lékařem, 1x

Kontrolní vyšetření, 2x

Cílené výstupní vyšetření 1x

Stálá lékařská péče během léčebného pobytu

Stálá sesterská péče během léčebného pobytu

Stálá ošetrovatelská a vychovatelská péče během léčebného pobytu (pouze u dětí bez doprovodu)

Edukační pohovory, 2 x,

Kloktání a prolévání nosu, 12 x,

Suchá uhličítá lázeň - děti, 6 x,

Klimatoterapie, 23 x,

Řízená terénní chůze, 4 x,

Instruktaž a zácvik pacienta a doprovodu, 2 x,

Bazén – děti, 4 x,
Koupel přísadová - děti, 14 x,
Skupin. LTV v bazénu, 4 x,
Biolampa, 10 x,
Skupinové LTV typ II. - kondiční LTV, 4 x,
Inhalace děti, 8 x,
Vstupní komplexní vyšetření lékařem 20min, 1 x,
Kontrola, 2 x,
Výstupní komplexní vyšetření lékařem 10min, 1 x,
Edukace nutričním terapeutem, 2 x,
Pohovor Balneo, 1 x,

Rozpis běžných procedur pro dospělé v indikaci X/1 atopický ekzém 21 dní

Vstupní komplexní vyšetření lékařem, 1x
Kontrolní vyšetření, 1x
Cílené výstupní vyšetření, 1x
Stálá lékařská péče během léčebného pobytu
Stálá sesterská péče během léčebného pobytu
Edukační pohovory, 1 x,
Klimatoterapie, 17 x,
Kloktání a prolévání nosu 3x
Suchá uhličitá lázeň - dospělí, 6 x,
Bazén - dospělí, 3 x,
Inhalace dospělí, 6 x,
Biolampa, 9 x,
Koupel minerální uhličitá - dospělí, 6 x,
Koupel přísadová - dospělí, 6 x,
Skupinové LTV dospělí, 4 x,
UV lampa dospělí, 3 x,
Vstupní komplexní vyšetření lékařem 20min, 1 x,
Výstupní komplexní vyšetření lékařem 10min, 1 x,
Kontrola, 1 x,
Edukace nutričním terapeutem, 2 x,

Rozpis běžných procedur pro dospělé v indikaci X/2 psoriasis vulgaris 28 dní

Vstupní komplexní vyšetření lékařem, 1x
Kontrolní vyšetření, 1x
Cílené výstupní vyšetření, 1x
Stálá lékařská péče během léč. pobytu
Stálá sesterská péče během léč. pobytu
Edukační pohovory, 1 x,
Klimatoterapie, 23 x,
Kloktání a prolévání nosu 4x
Suchá uhličitá lázeň - dospělí, 8 x,
Bazén - dospělí, 4 x,
Inhalace dospělí, 8 x,
Biolampa, 12 x,
Koupel minerální uhličitá - dospělí, 8 x,
Koupel přísadová - dospělí, 8 x,

Skupinové LTV dospělí, 4 x,
UV lampa dospělí, 4 x,
Vstupní komplexní vyšetření lékařem 20min, 1 x,
Výstupní komplexní vyšetření lékařem 10min, 1 x,
Kontrola, 1 x,
Edukace nutričním terapeutem, 2 x,

Tato léčba byla poskytnuta všem probandům, tedy studijní i kontrolní skupině. Všichni pacienti byli standardně vyšetřeni během vstupní prohlídky a pacienti splňující indikační kritéria pro zařazení do Projektu byli informováni o možnosti jejich zařazení do studie, což potvrdili podpisem Informovaného souhlasu. Zařazení Probandi byli dále vyšetřováni podle Protokolu. Výstupní vyšetření bylo provedeno ve stejném rozsahu. Aplikované standardní procedury lázeňské léčby byly u všech probandů v obou skupinách stejné v rámci možnosti. U Studijní skupiny byla aplikována navíc přidaná koupelová procedura s mikrobublinami.

2.1.2 Sledované parametry studie

U každého probanda byl zpracován Status probanda, který obsahoval kromě informovaného souhlasu i sledované parametry studie: dotazník při nástupu lázeňské léčby, dotazník při ukončení lázeňské léčby, Dotazník pro Dermatologický index pacientovy kvality života vstupní a výstupní, vstupní lékařské vyšetření, kontrolní lékařské vyšetření, závěrečné (výstupní) lékařské vyšetření, formulář měření ložisek postižené kůže s fotodokumentací s časovým rozlišením, stanoveným označením a záznamem skóre PASI (BSA) nebo EASI a SCORAD podle tohoto protokolu, záznam o nežádoucích účincích a vedlejších příznacích vlivem uplatněné lázeňské léčby.

a) Status probanda

Status každého probanda byl zaznamenáván do strukturovaného lékařského záznamu.

Vstupní vyšetření

- Rodinné anamnézy
- Osobní anamnézy
- Popis stávajícího onemocnění, včetně dosavadního léčení
- Alergické anamnézy
- Pracovní anamnézy
- Medikamentózní léčby
- Objektivního vyšetření lékařem
- Stanovené diety
- Stanovení lázeňských léčebných procedur (rozpis procedur) u všech probandů stejných a aplikovaných standardně v balneoterapii příslušných diagnóz.

Strukturovaný lékařský záznam je veden formou elektronického zápisu v rámci informačního systému používaného pracovištěm.

Při vstupním vyšetření se provedlo měření ložisek onemocnění postižené kůže a k tomu odpovídající fotodokumentace, viz odstavec ad b) Fotodokumentace, odstavec ad c) Měření ložisek a pro stanovení skóre podle odstavce ad d) Záznam o hodnocení dermatologického stavu.

Kontrolní vyšetření

V průběhu lázeňské léčby bylo prováděno v týdenních intervalech od vstupu probanda do studie kontrolní vyšetření. Záznam byl pořizován do dekurzu každého probanda v rámci informačního systému používaného pracovištěm. Při kontrolních vyšetřeních se provedlo měření ložisek

poškozené a hojící se kůže a k nim odpovídající fotodokumentace za analogických podmínek, jako u vstupního vyšetření.

Závěrečné (výstupní) vyšetření

Po absolvování lázeňské léčby bylo provedeno závěrečné vyšetření probanda lékařem, se sepsáním závěrečné zprávy o klinickém stavu probanda. Při závěrečném vyšetření se provedlo měření ložisek poškozené a hojící se kůže, k nim odpovídající fotodokumentace, včetně stanovení score podle již zmíněných odstavců ad b) Fotodokumentace, odstavec ad c) Měření ložisek a pro stanovení skóre podle odstavce ad d) Záznam o hodnocení dermatologického stavu.

Záznamy v informačním systému pracoviště jsou vedeny se zabezpečenou ochranou osobních a citlivých údajů dle platných zákonů a směrnic GDPR.

b) Fotodokumentace

V průběhu léčby byla pořizována fotodokumentace postižených ložisek kůže. Tato činnost byla samozřejmě odsouhlasena v informovaném souhlasu účastníka studie. Fotodokumentace se pořizovala celkem 5x u každého probanda – před zahájením léčby, v týdenních intervalech v průběhu léčby a po ukončení léčby. Barevné snímky byly pořízeny bfotoaparát s rozlišením 20 Mpx a vytištěny na barevné tiskárně s rozlišením 360 dpi ve formátu A5. Elektronické záznamy fotodokumentace (soubory) jsou uchovávány pro každého probanda zvlášť s označením čísla probanda, kódu podle formuláře měření ložisek a s datem pořízení snímku pro časové rozlišení.

c) Měření ložisek

Měření ložisek poškozené a hojící se kůže bylo provedeno měřením pravítkem nebo ohebným pásmem s cm stupnicí. Měření se provádělo při vstupní prohlídce, při kontrolních vyšetřeních v průběhu léčby v týdenních intervalech a po ukončení léčby. Měření se provedlo u všech ložisek postižené kůže, u kterých byla provedena fotodokumentace s výjimkou případů, kdy prakticky měření nebylo možné provést kvůli tvarově velmi komplikovanému a nejasně ohraničenému ložisku. Záznam o měření byl zapisován do formuláře měření ložisek, který je součástí statusu každého probanda v hodnotící zprávě s přiloženou fotodokumentací.

d) Záznam o hodnocení dermatologického skóre

U pacientů s diagnózou Psoriasis vulgaris při vstupním a výstupním vyšetření se stanovilo PASI skóre (Psoriasis Area and Severity Index 0 -72) nebo pokud nelze PASI skóre stanovit, tak BSA (Body surface area 1-100 %) a získané hodnoty u každého probanda se zapíše do formuláře měření ložisek postižené kůže. Hodnocení PASI skóre lze provést na internetové kalkulačce Psoriasis Area Severity Index (PASI) Calculator na adrese - <http://pasi.corti.li/>.

Vypočtený výsledek je uváděn v tabulce měření ložisek postižené kůže.

U pacientů s diagnózou Atopický ekzém při vstupním a výstupním vyšetření se stanoví EASI skóre (Eczema Area and Severity Index) a SCORAD skóre (SCORing Atopic Dermatitis) se zápisem do formuláře měření ložisek postižené kůže. Návod hodnocení EASI pro lékaře vyšetřujícího pracoviště je uveden na url adrese:

<https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2020/01/01.pdf>

Výpočet EASI byl proveden na kalkulátoru na adrese

<http://www.dermcalculator.com/easi-professional/>.

Pro hodnocení SCORAD skóre byl využit kalkulátor na adrese <http://scorad.corti.li/>.

Vypočtený výsledek je uveden v tabulkách měření ložisek postižené kůže.

e) Biomarkery

Nebyly v této fázi preklinické studie sledovány. Bude zařazeno až do fáze přípravy klinické zkoušky, která se navrhuje v Závěrech na základě výsledků preklinické analýzy, která potvrdila hypotézu pozitivního účinku mikrobublin při lázeňské léčbě na vybraná kožní onemocnění.

3. Subjekty

Vybraní probandi museli splnit následující kritéria:

3.1 Administrativní kritéria

Podpis informovaného souhlasu pacienta – probanda nebo podpis jejich zákonných zástupců u nezletilých pacientů. Potvrdil se tak souhlas s účastí na studii poté, co byli plně informováni o účelu, postupech a možných rizicích studie;

Vybraní probandi nebo jejich zástupci musejí být svéprávní.

3.2 Indikační kritéria zařazení do studie:

- pacienti s diagnózou Psoriasis vulgaris s kožními projevy psoriatických ložisek, určených k balneologické terapii,
- pacienti s diagnózou Atopický ekzém s kožními projevy atopického ekzému, určených k balneologické terapii,
- pacienti bez rozdílů pohlaví
- pacienti ve věkové kategorii 5 – 70 let , 5 probandů bylo mladších 5 let (kategorie dětí 2-4 roky, které zároveň akceptují lázeňské procedury – byli v kontrolní skupině)

3.3 Kontraindikační kritéria pro nezařazení do studie:

- pacienti s nádorovým onemocněním nebo po jeho léčbě
- pacienti se syndromem imunodeficiency nebo po jeho léčbě
- pacienti s jiným systémovým onemocněním
- pacienti s jiným autoimunitním onemocněním
- pacienti s akutním zánětlivým onemocněním
- pacienti s diagnózou Diabetes mellitus
- pacienti ve věkové kategorii mladší 5 let a starší 70 let

4. Sběr dat

Probandi s diagnózou Psoriasis vulgaris a Atopický ekzém byli sledováni z hlediska účinku procedury s mikrobublinami v kohoutkové vodě, při stanovené teplotě koupele, objemu vody, době trvání koupele a její frekvence. Rozhodujícím kritériem byla úroveň účinku na hojení poškozené kůže s vybranými onemocněními.

Celková délka léčby trvala 28 dní u dospělých s psoriázou a u dětských pacientů s psoriázou a s atopickým ekzémem. U dospělých pacientů s atopickým ekzémem 21 dní. Po tuto dobu byla aplikována standardní lázeňská léčba a u Studijní skupiny navíc léčba kohoutkovou vodou s mikrobublinami, a to denně, kromě neděle, po dobu 20 min. ve vodě o teplotě 37 st. C, o stanoveném objemu v protokolu studie v litrech. Plánovaný počet probandů celkem v obou skupinách byl v počtu 30 jedinců, tzn. 15 jedinců s diagnózou psoriasis vulgaris nebo atopický ekzém a 15 jedinců v Kontrolní skupině se stejnými diagnózami. V průběhu léčby se pořizovala

fotodokumentace, a to celkem 5x u každého probanda – před zahájením léčby, v týdenních intervalech při léčbě a po ukončení léčby. Souhlas s pořizováním fotodokumentace v průběhu léčby je zahrnut v Informovaném souhlasu probanda archivovaném pracovištěm LLLK.

5. Preklinické hodnocení získaných dat

Ke zlepšení stavu došlo ve Studijní i Kontrolní skupině. Při rozhodování o rozdělení pacientů do uvedených skupin, při statisticky ne zcela významných počtech, je obvykle malý prostor pro vyvážené přiřazení probandů do skupiny kontrolní a studijní. Získaná data všech probandů s atopickým ekzémem byla hodnocena kalkulatory EASI, SCORAD a DLQI Score. Data probandů s psoriázou byla hodnocena kalkulatory PASI, DLQI Score. Metodika PASI byla aplikována omezeně, vzhledem k tomu, že do Studijní skupiny byli zařazeni pouze dva probandi s touto diagnózou, do Kontrolní skupiny rovněž dva. Bližší popis kalkulatorů je v odstavcích 3.1 až 3.5 této zprávy. Tato závěrečná zpráva konstatuje, že do Kontrolní skupiny jsou zařazováni probandi převážně s nižším vstupním skóre téměř ve všech sledovaných ukazatelích, tj. EASI, SCORAD a DLQI Score, zjišťovaných při vstupním vyšetření, tedy s nižším postižením. Naopak do Studijní skupiny jsou většinou zařazováni pacienti s větším postižením, tj. s výrazně vyššími vstupními hodnotami ve zmíněných ukazatelích. Postupy výběru jsou jako vždy v takových případech konzultovány s klinickým pracovištěm a postupně se zdokonalovaly. Pro pokračování preklinické analýzy a klinických testů se předpokládá ustavení subskupin pro každý hodnotový kalkulator, které alespoň částečně eliminují nerovný výchozí, tj. vstupní, zdravotní stav pacienta. Obecně platí, že srovnatelný efekt terapie kožního onemocnění s prvky chronicity se dostaví převážně až po výrazně delším terapeutickém působení. V zájmu objektivitavy navazujícího klinického zkoušení bude nutné na základě zjištěných vstupních dat stanovit striktnější pravidla rozhodování jaký léčebný plán bude zvolen. Jinými slovy, zda bude pacient zařazen do projektu a do které skupiny. Hodnotící kalkulatory jsou doplněny ještě hodnocením počtu a změn ložisek, kde jasně převažuje i podle fotodokumentace pozitivní efekt účinku koupele s mikrobublinami. Přes uvedený problém zařazování do skupin, ukončené šetření u 15 probandů ve studijní skupině prokázalo významný přínos mikrobublinné koupele. Výrazně těžší vstupní závažnost postižení členů studijní skupiny charakterizovaná dermatologickými indexy pak musí v porovnání s účinkem běžného léčebného lázeňského procesu u kontrolní skupiny správně interpretovat vliv těžkého postižení. Více v následném popisu hodnotitelských indexů. Fotografická dokumentace a zprávy ze vstupní prohlídky a dekurs dokumentují jednoznačně příznivý vliv mikrobublin na kožní onemocnění. Tomuto zjištění odpovídá i hodnocení počtu ložisek na počátku a konci léčebného pobytu.

K jednotlivým indexům:

5.1 Index oblastí a závažnosti psoriázy PASI (Psoriasis Area and Severity Index) a ostatní indexy hodnotící probandy s psoriázou (DLQI score – kvalita života, počet ložisek).

Index (PASI) je nejpoužívanějším nástrojem pro měření závažnosti psoriázy. PASI kombinuje hodnocení závažnosti lézí a postižené oblasti do jednoho skóre v rozsahu 0 (žádné onemocnění) až 72 (maximální postižení). Účel: měření závažnosti psoriázy. Vzhledem k nízkému počtu hodnocených probandů (dva v kontrolní skupině a dva ve studijní skupině) mají zjištěná data význam pouze jako data získaná observací,

Tabulka 1, Index oblastí a závažnosti psoriázy

Studijní skupina

PASI SCORE	Pacient No	13	21	Suma	Průměr
	Vstupní	7,4	36,1	43,5	21,75
	Výstupní	4,2	17,6	21,5	10,90

Kontrolní skupina

PASI SCORE	Pacient No	4	26	Suma	Průměr
	Vstupní	29,0	14,8	43,80	21,90
	Výstupní	19,4	2,90	22,30	11,15

U všech čtyřech probandů došlo ke zlepšení psoriatického stavu. Počet probandů dovoluje pouze hodnotit observaci vlivu mikrobublinných koupelí na závažnost a rozsah psoriázy. Zejména u pac. č. 21 došlo k výraznému zlepšení z úrovně 36,1, charakterizující již závažný stav postižení, na úroveň 17,6. Vypovídající výsledky mohou být odvozené teprve od statisticky významnějších počtů. To je možné zajistit v rámci perspektivního pokračování klinických hodnocení v dalších projektech, pokud se podaří na ně získat dostatečné finanční krytí.

Tabulka 2 Index kvality života s kožním onemocněním psoriasis vulgaris

Studijní skupina

DLQI SCORE		
Pacient No	Vstupní	Výstupní
13	27	12
21	22	11
Suma	49	33
Průměr	24,5	16,5

Kontrolní skupina

DLQI SCORE		
Pacient No	Vstupní	Výstupní
4	18	17
26	28	17
Suma	46	34
Průměr	23	17

Tabulka 3 Počet ložisek s kožním onemocněním psoriasis vulgaris

Studijní skupina

Počet ložisek		
Pacient No	Vstupní	Výstupní
13	9	9
21	18	18
Suma	27	27
Průměr	13,5	13,5

Kontrolní skupina

Počet ložisek		
Pacient No	Vstupní	Výstupní
4	9	10
26	8	8
Suma	17	18
Průměr	8,5	9

Podle dekursu i podle kalkulátorů vliv mikrobublin převažuje nad vlivem klasické léčby, zvláště, pokud se zváží u Pacient No 21 výrazně horší vstupní hodnoty a vliv emočního pozitivního hodnocení samotného pacienta. Tato hodnocení trpí nízkým počtem probandů. Je možné, že po navýšení počtu probandů alespoň na 10 v každé skupině bude možné hledat podporu hypotézy, podle které vliv mikrobublin na psoriázu bude v čase a rozsahu významnější, než je tomu u atopického ekzému (atopic AD).

Oba pacienti ve studijní skupině byli velmi spokojeni s účinkem mikrobublin a projevíli velký zájem o možnosti mít dostupnou mikrobublinnou terapii i po skončení lázeňské léčby.

5.2 Index oblastí a závažnosti atopické dermatitidy (EASI – Eczema Area and Severity Index)

Index EASI představuje jednoduchý nástroj pro určení rozsahu a závažnosti atopické dermatitidy. Nezohledňuje ovšem suchost nebo olupování pokožky, zaměřuje se pouze na zánětlivá ložiska. Některé zdroje omezují jeho použitelnost na pacienty starší 8 let.

Tabulka 4 Index oblastí a závažnosti atopické dermatitidy (EASI)
Studijní skupina

EASI Score	Pacient	1	2	8	9	10	11	12	13	15
	Vstupní	8,9	12,9	15,9	17,2	19,4	18,2	10,0	N/A	31,6
	Výstupní	5,0	3,2	19,6	1,2	20,0	19,0	14,4	N/A	3,6

EASI Score	Pacient	16	17	18	19	20	21
	Vstupní	23,9	16,0	21,4	29,4	2,5	N/A
	Výstupní	21,4	9,7	17,6	29,1	7,3	N/A

Studijní skupina	vstupní	výstupní
Suma	227,3	171,1
Průměr	16,24	13,16

Kontrolní skupina

EASI	Pacient	3	4	5	6	7	14	22	23	24
Score	Vstupní	1,8	N/A	13,5	2,5	9,2	12,4	18,6	9,9	20,7
	Výstupní	0,2	N/A	3,2	0,6	4,0	6,0	14,2	7,0	12,1

EASI	Pacient	25	26	27	28	29	30
Score	Vstupní	22,8	N/A	17,4	3,7	6,0	3,8
	Výstupní	N/A	N/A	6,1	13,2	13,4	6,6

Kontrolní skupina	vstupní	výstupní
Suma	142,3	86,6
Průměr	10,95	7,22

Porovnání

EASI ve skupině	Studijní skupina	Kontrolní skupina
Vstup průměr	16,24	10,95
Výstup průměr	13,16	7,22
Zlepšení v %	18.96	34.06

Index EASI v Kontrolní skupině dokumentuje velmi mírné vstupní postižení na úrovni průměrného 10,95 bodů postižení. Naopak EASI ve Studijní skupině je vykazováno výrazně vyšší vstupní průměrné postižení na úrovni 16,24 bodů, což je horší vstupní postižení o více než 50 %, To má potom vliv i na výstupní hodnoty, zejména prostoru pro zlepšení. Platí tvrzení získané zkušeností dermatologů, podle kterého každý bod hodnocení EASI a podobně i SCORAD směrem k významnějšímu postižení signalizuje obtížnější a časově náročnější léčení. Hodnota zlepšení je formálně markantně vyšší u Kontrolní skupiny. Vysvětlení je prosté, v této skupině byl zařazen proband č. 3, jehož hodnocení vstupu je na téměř nepostižitelném stavu závažnosti AD (hodnota 1,8), na konci neuvěřitelné zlepšení na 0,20. Pro takový případ je nutné interpretovat možné příčiny nekonzistence EASI a Počtu ložisek nebo vyloučení takových jedinců z kontrolní skupiny. Nejvýznamnější faktor, který způsobuje zmíněnou nekonzistenci, je převaha těžších postižení AD ve Studijní skupině a další faktor k tomu, že se jedná pouze o preklinickou analýzu účinku mikrobublin a je možné metodologicky připustit přizpůsobení metodiky rozdělování do kontrolní a studijní skupiny praktickým okolnostem. Vedle přidělování pacientů podle principu srovnatelného zdravotního stavu probanda včetně závažnosti postižení Atopickým ekzémem nebo Psoriázou vulgaris v obou skupinách, je nutné připustit i vliv osobního zájmu doprovodu dětského pacienta, který vyžaduje ošetření novou slibnou metodou právě s ohledem na jeho aktuálně těžší stav. Při vyšším postižení mikrobubliny mohou působit méně efektivně, zvláště tehdy, kdy podle popisu v dekurech docházelo před

vlastní mikrobublinnou koupelí k častým ranním aplikacím mastí, které působí hydrofobně, zalepují póry a ztěžují přístup mikrobublin do pokožky. Přesto kalkulátory a hodnocení markantně prokazují efektivitu účinku mikrobublin.

5.3 Index Počet ložisek u pacientů s onemocněním atopická dermatitida

U každého probanda se uvádí počet výskytu ložisek při vstupní prohlídce a při výstupní prohlídce. Fotografická dokumentace byla pořizována při příjmu, a pak na konci každého týdne po celou dobu léčby (zpravidla 4 týdny).

Tabulka 5 Index Počet ložisek u pacientů s onemocněním atopická dermatitida

Studijní skupina

Počet ložisek Score	Pacient	1	2	8	9		10	11	12	13	15
	Vstupní	6	11	13	5		9	6	3	9	17
	Výstupní	8	9	14	4		6	4	4	9	13

Počet ložisek Score	Pacient	16	17	18	19	20	21
	Vstupní	22	15	9	17	19	18
	Výstupní	12	15	9	17	10	18

Studijní skupina	vstupní	výstupní
Suma	179	152
Průměr	11,93	10,13

Kontrolní skupina

EASI Score	Pacient	3	4	5	6	7	14	22	23	24
	Vstupní	2	9	9	3	9	12	13	9	22
	Výstupní	2	10	11	6	13	13	13	14	20

EASI Score	Pacient	25	26	27	28	29	30
	Vstupní	17	8	11	8	12	3
	Výstupní	N/A	8	10	10	14	9

Kontrolní skupina	vstupní	výstupní
Suma	147	153
Průměr	9,8	10,93

Porovnání počtu ložisek Studijní skupina vs Kontrolní skupina

Počet ložisek	Studijní skupina	Kontrolní skupina
Vstup průměr	11,93	9,80

Výstup průměr	10,13	10,93
Zlepšení/zhoršení v %	15.08	-11,53

Výskyt počtu ložisek jasně charakterizuje pozitivní vliv mikrobublin na hojící proces. I při výrazně vyšším počtu ložisek ve vstupních hodnotách ve Studijní skupině, došlo v této skupině ke snížení jejich průměrných počtů z 11,93 na 10,13. Naopak u Kontrolní skupiny došlo k navýšení průměrných počtů ložisek z 9,80 na 10,93, tj navýšení proti vstupu o 11,5procentních bodů, což dokumentuje pozitivní účinek mikrobublinné koupele. Zároveň je nutné brát v úvahu i výrazně vyšší vstupní celkový součet ložisek ve Studijní skupině: 179 ku 147 v Kontrolní skupině.

5.4 Index hodnocení závažnosti (rozsahu a intenzity) atopického ekzému -AE, (SCORAD Score "SCORing Atopic Dermatitis")

SCORAD jako klinický objektivizovaný nástroj hodnotí rozsah a závažnost atopického ekzému – AE při atopické dermatitidě. Vzhledem k povaze tohoto onemocnění je zásadní skutečnost, že se jedná o chronicky se vyvíjející dermatózu, která je léčena symptomaticky. Slouží jako prostředek k objektivnímu vyhodnocení závažnosti lézí.

Tabulka 6 Index závažnosti (rozsahu a intenzity) atopického ekzému SCORAD

Studijní skupina

Scorad score	Pacient	1	2	8	9	10	11	12	13	15
Vstupní		52,25	77,00	47,80	32,70	42,00	27,70	20,80	N/A	63,25
Výstupní		24,90	3,50	24,60	8,75	39,70	29,20	44,10	N/A	47,40

Počet ložisek Score	Pacient	16	17	18	19	20	21
Vstupní		69,70	35,65	48,40	63,05	30,95	N/A
Výstupní		51,25	31,65	28,70	70,90	23,55	N/A

Studijní skupina	vstupní	výstupní
Suma	611,15	428,20
Průměr	47,02	32,94

Kontrolní skupina

SCORAD score	Pacient	3	4	5	6	7	14	22	23	24
Vstupní		20,40	N/A	51,20	42,40	40,00	40,75	51,70	34,00	44,35
Výstupní		6,50	N/A	26,75	19,70	25,55	41,25	42,15	22,15	30,90

SCORAD score	Pacient	25	26	27	28	29	30
Vstupní		52,25	N/A	36,40	31,50	23,15	19,25

	Výstupní	N/A	N/A	39,40	39,15	28,70	24,20
--	----------	-----	-----	-------	-------	-------	-------

Kontrolní skupina	vstupní	výstupní
Suma	487,35	346,40
Průměr	37,49	28,87

SCORAD	Studijní skupina	Kontrolní skupina
Vstup průměr	47,02	37,49
Výstup průměr	32,94	28,87
Zlepšení o %	29,94	22,99

Porovnání průměrných vstupních hodnot Scorad score u Studijní a Kontrolní skupiny vykazuje výrazné rozdíly.

K Referenci č.3 Současné možnosti léčby atopického ekzému, MUDr. Štěpánka Čapková, Dermatologické oddělení pro děti, Fakultní nemocnice Motol, Univerzita Karlova Praha, dostupné na <https://pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2017/01/08.pdf> dovoluje hodnotit stupeň postižení daného probanda. Využívá se upravené hodnocení závažnosti postižení AE (podle Wollenberga) (5). Podle kategorizace se rozlišuje:

Těžký AE: SCORAD 50 a více nebo trvalý AE

Středně těžký AE: SCORAD 25–50 nebo exacerbující AE (nové vzplanutí chronické choroby, která není dostatečně zhojena nebo jejíž příčina trvá).

Lehký AE: SCORAD do 25 nebo přechodný AE Výchozí stav: Suchá pokožka, základní léčba.

Při aplikaci tohoto bodového rozlišení ve Studijní skupině je 7 probandů s nalezenými hodnotami nad 50 bodů (nebo velmi těsně pod 50), tj s hodnocením střední až těžké postižení. Zároveň se ve skupině vyskytují velmi těžké stavy dosahující 77, 63, 63 a 69, což odpovídá jednoznačně těžkému stavu.

Studijní skupina je v průměrných hodnotách vstupu prakticky na hranici těžkého stavu (47,02).

Přesto studijní skupina s aplikací mikrobublin dosahuje průměrné procentuální zlepšení o 29,94 % proti hodnotám zlepšení u kontrolní skupiny s aplikací standardních léčebných plánů na úrovni 22,99 %.

5.5 Index kvality života s onemocněním atopický ekzém DLQI (The Dermatology Life Quality Index)

Tabulka 7 Index kvality života s onemocněním atopický ekzém DLQI

DLQI Studijní skupina

DLQI score	Pacient	1	2	8	9	10	11	12	13	15
	Vstupní	20	27	30	24	22	21	19	27	33
	Výstupní	10	12	28	12	14	14	17	12	13

DLQI score	Pacient	16	17	18	19	20	21
	Vstupní	19	18	20	28	21	22
	Výstupní	16	13	13	27	19	11

Studijní skupina	vstupní	výstupní
Suma	351	231
Průměr	23,40	15,40

DLQI Kontrolní skupina

DLQI score	Pacient	3	4	5	6	7	14	22	23	24
	Vstupní	20	18	28	11	22	17	17	23	21
	Výstupní	9	17	14	7	16	12	15	21	16

DLQI score	Pacient	25	26	27	28	29	30
	Vstupní	20	28	18	27	22	13
	Výstupní	N/A	17	14	16	14	12

Kontrolní skupina	vstupní	výstupní
Suma	305	200
Průměr	20,33	14,29

Porovnání skupin

DLQI	Studijní skupina	Kontrolní skupina
Vstup/prům hodnota	23,40	20,30
Výstup/prům hodnota	15,40	14,29
Zlepšení o %	34,18	29,60

Jak již bylo výše uvedeno, Kontrolní skupina má zařazeny probandy s výrazně nižším postižením, takže standardní lázeňské léčení znevýhodňuje hodnocení účinku mikrobublin na

AE. Výsledky Studijní skupiny, na kterou byly aplikovány mikrobublinné koupele, jsou tak ve skutečnosti výraznější, než by odpovídalo stávajícím výstupním hodnotám.

Index DLQI je dotazník s deseti otázkami aplikovaný s cílem změřit, jak moc kožní problém ovlivňuje osobní život nemocného. Je upravovaný ve dvou verzích, - do a po dovršení 16 let. Zlepšení u tohoto hodnotícího kalkulátoru přes nižší vstupní hodnoty probandů v Kontrolní skupině ukazuje pozitivní vliv mikrobublinné koupele – viz procentuální rozdíl u obou skupin. Studijní skupina zlepšení o 34,18 %, Kontrolní skupina zlepšení o 29,60 %.

6. Diskuse

Mikrobublíny ve vodní koupeli jsou hlavním agens při čistícím, prokrvujícím a mechanickém dráždění stěn kožního póru. Studie byla zaměřena především na podporu léčení AE a psoriázy.

Nenašli jsme publikovanou studii, která by zjišťovala klinický účinek mikro nebo nanobublin ve vodní koupeli na souboru probandů v rozdělení na Studijní skupinu a Kontrolní skupinu. Z prvních case pozorování se zdá, že je možné dosahovat různých účinků např. při aplikaci různého množství plynu v objemu vody (zádrž, koncentrace). Podle toho je možné hypotetické tvrzení, že v určitém rozsahu koncentrace mikrobublin bude účinek čištění pórů vhodnější k diagnostickému hodnocení (pak bude optimální), co do intenzity impaktu se stěnou kožního póru, či šíře čištění. Zdá se, že např. koncentrace mikrobublin bude možná mít pozitivnější účinek při její nižší úrovni, ovšem v definovaném rozsahu koncentrace. Dalším faktorem, který bude nutné zkoumat, je velikost mikro a nanobublin. Přitom definiční pojem velikosti mikrobublin zahrnuje rozsah od 1 do 100 mikronů. Pod 1 mikron se jedná již o nanobublíny. Velikost bublin tak může přímo korelovat s hloubkou kožního čištění. Zeta potenciál, pH či teplota pak ovlivňuje skokově funkčnost celé koupele, což se v budoucnu odrazí ve volbě chemické přísady. Volba takových fyzikálně chemických vlastností mikrobublin by měla být přizpůsobována podle průběžně sledovaného statusu pacienta. Sledování statusu pacienta musí být samozřejmě během pobytu pacienta ve zdravotnickém zařízení. Stav pacienta po propuštění z tří nebo čtyřtýdenním pobytu v lůžkovém léčebném zařízení se v domácím prostředí opět pomalu vrací do původního zdravotního stavu. Řešením je použití přenosných generátorů mikrobublin aplikovaných v domácí koupelové vaně při vzdáleném ICT sledování stavu a foto dokumentace na bázi smart mobilu. Lékař bude moci na dálku sledovat změny zdravotního stavu pacienta a zároveň měnit dostupná opatření ohledně časové délky koupele a její teploty.

V předmětné preklinické studii jsme nezaznamenali v rámci vigilance při aplikacích žádný problém. Nevyskytl se žádný škodlivý vliv mikrobublin ve standardní koupeli v kohoutkové vodě. Pro teoretické riziko výskytu nevhodného účinku bude nutné v návazných studiích šetřit objektivní vliv na stratum corneum na úrovni biomarkerů a imunomarkerů. To by mělo identifikovat zpřesnění kontraindikovaných stavů v rámci navazujících standardních klinických zkoušek.

Ve světě nebyl identifikován výrobce zařízení na generaci mikrobublin, které by mělo možnost regulace jejich fyzikálně-chemických vlastností. Autoři této studie se proto obrátili na několik výrobců mikrobublinné technologie pro vodní koupele, aby vyvinuli taková zařízení s možností regulace velikosti, tvaru, množství bublin a dalších vybraných fyzikálně chemických vlastností.

Pro pokračování preklinické analýzy a klinických testů se předpokládá ustavení subskupin pro každý hodnotový kalkulátor, které alespoň částečně eliminují nerovný výchozí, tj. vstupní, zdravotní stav pacienta. Obecně platí, že srovnatelný efekt terapie

kožního onemocnění s prvky chronicity se dostaví převážně až po výrazně delším terapeutickém působení. V zájmu objektivitu navazujícího klinického zkoušení bude nutné na základě zjištěných vstupních dat stanovit striktnější pravidla rozhodování, jaký léčebný plán bude zvolen. Jinými slovy, zda bude pacient zařazen do projektu a do které skupiny.

7. Závěry

Výsledky preklinické analýzy potvrzují vhodnost pokračování výzkumu, vývoje a experimentování v oblasti mikrobublinných koupelí postupně až na úrovni klinických zkoušek léčebných mikrobublinných procedur. Proto závěry studie doporučují navrhnout témata zadání k metodice diagnostického výběru probandů, k volbě vhodných fyzikálně-chemických vlastností mikrobublin (velikost, zádrž, aj.), k volbě vhodného léčebného plánu podle diagnostikovaných skupin, avšak s možnými úpravami pro každého probanda, k metodice hodnocení účinku na konkrétního probanda a na celou skupinu, k samoučícímu postupu zlepšování účinnosti léčebného plánu podle poznatků z klinické praxe metodami AI.

8. Poděkování a prohlášení neexistence konfliktu zájmů

Poděkování

Chceme poděkovat panu MUDr. Jaroslavu Hoffmannovi, ÚVN za odborný dohled při koncipování a realizaci preklinické studie. Autoři děkují vedení obou spolupracujících institucí, tj. Výzkumného ústavu balneologického v.v.i. a Léčebným lázním Lázně Kynžvart spo za zajištění nezbytných podmínek provedení studie a také za rozvoj celé platformy medicínské aplikace vodních mikro a nanobublin.

Veřejné prohlášení

Autoři neuvádějí v této práci žádný střet zájmů (The authors report no conflicts of interest in this work).

9. Reference

1. Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Petit L, Piérard GE. The conundrum of skin pores in dermocosmetology. *Dermatology*. 2005;**210**(1):3–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Myer K1, Maibach H, Stratum corneum evaluation methods: overview. *Skin Research and Technology* Apr 2013, 19(3):213-219, [[PubMed](#)] DOI: 10.1111/srt.12011 PMID: 23581511]
3. Štěpánka Čapková. Současné možnosti léčby atopického ekzému, *Dermatologie pro praxi* 2016; 10(3): 106–110
4. Jo HY, Yu DS, Oh CH. Quantitative research on skin pore widening using a stereoisometric optical topometer and Sebutape. *Skin Res Technol*. 2007;**13**(2):162–168. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *JEADV* 2016; 30: 729–747. (Stanovisko pracovní skupiny)
6. Mizukoshi K, Takahashi K. Analysis of the skin surface and inner structure around pores on the face. *Skin Res Technol.* 2014;**20**(1):23–29. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Makrantonaki E, Zouboulis CC, German National Genome Research Network 2 The skin as a mirror of the aging process in the human organism – state of the art and results of the aging research in the German National Genome Research Network 2 (NGFN-2) *Exp Gerontol.* 2007;**42**(9):879–886. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. MicroSilk® hydrotherapy by Jason®, Benefits, Testimonials, <http://microsilk.com/the-benefits>
10. White Water Corp., What are Micro/Nano Bubbles, https://www.thewhitewatercompany.com/_files/ugd/685c06_be9a8b5577b4424e9fa440686d9734d2.pdf
11. White Water Corp., Nanobubble Hydrotherapy Vs Microsilk <https://www.thewhitewatercompany.com/post/nanobubble-hydrotherapy-vs-microsilk-bath>
12. Cashido corp. Taiwan, <https://www.cashido.com.tw/en/page/Micro-Bubble-Bathtub-System/casestudy-cabozi.html>.