УПОТРЕБА НА USB МИКРОСКОП ЗА ОЦЕНКА НА ПАЦИЕНТИ С ФЕНОМЕН НА RAYNAUD В РЕВМАТОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

С. Ламбова[1,2], Н. Стоилов[3,4], В. Бояджиева[3,4]

[1]Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
[2]Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив
[3]Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София
[4]Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

***Резюме. Целта** на проучването бе да се оцени употребата на USB микроскоп (DinoLite) за изследване на пациенти с първичен и вторичен феномен на Raynaud (ФР) при ревматични заболявания, при използване на увеличение 200х. **Пациенти и методи:** Проучването представлява ретроспективен анализ на капиляроскопски изображения на 53 пациенти с ФР – първичен и вторичен, в контекста на прогресивна системна склероза (ПСС) и други ревматични заболявания, в т.ч. недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), пресклеродермия и системен лупус еритематозус (СЛЕ). Капиляроскопските изображения са направени на 8 пръста (II÷V двустранно) с помощта на USB микроскоп (DinoLite) при увеличение 200х. Измерени са диаметрите на капилярите (артериално, венозно рамо и апикална бримка), както и броят на капилярите на милиметър и капилярна дължина. Капиляроскопските изображения бяха категоризирани в следните групи: 1. липса на микроангиопатия: а) нормална находка; б) неспецифични промени; 2. наличие на микроангиопатия – склеродермен/склеродермоподобен тип капиляроскопска картина. **Резултати:** Изображения с добра видимост, които позволяват анализ на основните капиляроскопски параметри, бяха получени при всички пациенти (100%). От 53, включени в проучването болни, 14 пациенти са с ПСС, 12 случая – с първичен ФР и 27 – с вторичен ФР при други системни заболявания на съединителната тъкан (22 болни – с НЗСТ, 1 – с пресклеродермия и 4 – със СЛЕ). Склеродермен тип капиляроскопска картина беше установен при 11 пациенти със ПСС и при всички случаи бе възможно класифициране на изображенията в една от трите валидирани фази – ранна, активна и късна. Микроваскуларни промени склеродермоподобен тип са намерени и при 17 от 27 пациенти с други заболявания на съединителната тъкан. При пациенти с първичен ФР капиляроскопското изследване показа нормална находка или неспецифични промени, но без данни за микроангиопатия. **Заключение:** При употреба на USB микроскоп обикновено се получават капиляроскопски изображения с добро качество, които могат да бъдат анализирани и интерпретирани. Това позволява оценка на основните капиляроскопски параметри, включително количествено измерване на капилярните диаметри, капилярната плътност и дължина. Оценката на степента на микроваскуларните промени (стадиране) също е приложима и бе възможна във всички случаи с микроангиопатия. Наличният софтуер, макар и по-малко усъвършенстван от този на видеокапиляроскопите, предоставя възможност за адекватен анализ на капиляроскопските параметри. Изображенията, получени чрез USB микроскоп с увеличение 200х, лесно се класифицират като склеродермен/склеродермоподобен тип, неспецифични промени и нормална находка при използване на софтуера на устройството. В тази връзка USB микроскоп със софтуер, използващ стандартно увеличение 200х може да се използва като алтернатива на видеокапиляроскопията в ежедневната ревматологична практика, особено в случаите с нисък бюджет.*

***Ключови думи:** USB микроскоп, капиляри на нокътната гънка, феномен на Raynaud*

Въведение

В ревматологията капиляроскопията на нокътната гънка е неинвазивен метод за оценка на капилярите със стратегическа роля за диференциална диагноза на феномена на Raynaud (ФР) [1]. Наличието или отсъствието на микроангиопатия при капиляроскопско изследване е от ключово значение при първоначалната оценка на пациентите с ФР в ревматологичната практика [2]. Капиляроскопското изследване при проследяването е необходимо за оценка на прогресията на микроваскуларната патология или в някои случаи за оценка на терапевтичния отговор [3,

4, 5, 6, 7]. В ревматологията референтен е склеродермният тип капиляроскопска картина, който се характеризира с наличие на гигантски капиляри, микрохеморагии, аваскуларни зони и новосформирани, храстовидни капиляри [8, 9, 10]. Склеродермният тип капиляроскопска картина е приет като диагностична находка в класификационните критерии на EULAR (European League Against Rheumatism)/ACR (American College of Rheumatology) от 2013 г. за прогресивна системна склероза (ПСС) [11].

Аналогични микроваскуларни промени, наречени „склеродермоподобен" тип капиляроскопска картина, могат да бъдат открити при заболявания, различни от ПСС, като дерматомиозит, синдроми на припокриване, недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), както и при системен лупус еритематозус (СЛЕ) и ревматоиден артрит, включително без наличие на припокриване с ПСС [9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Видеокапиляроскопията е златен стандарт за оценка на капилярите на нокътната гънка и основен метод, използван за диференциране на първичен и вторичен ФР в ревматологичната практика. Към настоящия момент съществуват достъпни алтернативи като USB микроскопите, които предлагат възможност за прилагане на капиляроскопско изследване на значително по-ниска цена [19]. USB микроскопите са компактни преносими устройства, чиято оптична система е разположена в контактната сонда, свързана чрез USB кабел към компютър. USB микроскопите осигуряват различни увеличения. Регистрирани са като медицински изделия и се предлагат за извършване на дерматоскопия, капиляроскопия (напр. DinoLite 200Pro – увеличение от 20x до 200x; както и варианти с по-големи увеличения до 500x; DinoLite, Нидерландия). Превключването към по-големи увеличения се извършва чрез функция за увеличение и фокус. Наличието на поляризация допълнително повишава качеството на изображението. Контролът на увеличението и поляризацията се осъществява чрез въртеливи движения на съответните механизми върху контактната сонда. В съседната зона има и сензор, чрез който при допир се правят капиляроскопски снимки. Има възможност за свързване на педал за снимане. Софтуерът на USB микроскопите не е специализиран. За разлика от специализирания софтуер на видеокапиляроскопите, в софтуера на USB микроскопите съхранените изображения не се подреждат в папки на съответните пръсти, на които са направени, и няма възможност за автоматично поставяне на рамка за измерване на капилярна плътност. Необходимо е ръчно да се маркира поле с дължина 1 mm (фиг. 1, 2, 3). Въпреки тези ограничения USB микроскопите предлагат добри възможности за диагностични цели по отношение на качеството на изображението, количествения анализ и са значително по-евтини в сравнение с видеокапиляроскопите [2, 19, 20, 21]. Броят на публикуваните проучвания, които оценяват капилярите в областта на нокътната гънка с помощта на USB микроскопи при здрави индивиди и при пациенти с ревматични заболявания, нараства [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

Цел на проучването

Целта на настоящото проучване бе да се оцени употребата на USB микроскоп (DinoLite) за изследване на пациенти с първичен и вторичен ФР при ревматични заболявания при използване на увеличение 200x.

Пациенти и методи

Проучването представлява ретроспективен анализ на капиляроскопски изображения на 53 пациенти с ФР – първичен и вторичен, в контекста на ПСС [11] или други ревматични заболявания, в т.ч. НЗСТ [26], пресклеродермия [27] и СЛЕ [28]. Използвани са утвърдените класификационни критерии на научните дружества за диагнозите ПСС [11] и СЛЕ [28]. За диагнозата НЗСТ са прилагани авторските критерии на Mosca и сътр. [26], а за пресклеродермия – критериите на Le Roy и Medsger [27]. Критериите на Maverakis и сътр. (2014) са използвани за диагнозата първичен ФР [29]. Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в проучването. Капиляроскопските изображения са направени на 8 пръста (II÷V двустранно) с помощта на USB микроскоп (DinoLite) при увеличение 200x. Измерени са диаметрите на капилярите (артериално, венозно рамо и апикална бримка), както и броят на капилярите на милиметър и дължината на капилярите. Капиляроскопските изображения бяха категоризирани в следните групи: 1. липса на микроангиопатия: а) нормална находка; б) неспецифични промени (разширени капиляри с артериален диаметър > 0.015 mm, венозен > 0.020 mm; кръвоизливи; наличие на удължени или уве-

личен брой на нагънати капиляри); 2. наличие на микроангиопатия – склеродермен/склеродермоподобен тип.

Използвани са дефинициите на основните капиляроскопски параметри според консенсуса на Schmidt и сътр. (1997). Наличие на капиляр ен диаметър над 50 μm (0.050 милиметра/mm) е известното определение за гигантски капиляр. Капиляри с артериален диаметър > 0.015 mm (15 μm) и венозен > 0.020 mm (20 μm), но под 0.050 mm (50 μm) се дефинират като дилатирани. Нормалната капилярна плътност варира между 7 и 16 капиляра за mm. Деваскуларизация е налице, когато броят на капилярите е под 7 за mm. Капилярите с атипична морфология (храстовидни и разклонени) се определят като новосформирани/неоангиогенеза [30]. Капилярите с дължина над 300 μm бяха дефинирани като удължени [31].

Използван е алгоритъм от EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases „Fast-Track", който предлага бързо разграничаване между склеродермен и несклеродермен тип капиляроскопска картина. При наличието на гигантски капиляри капиляроскопските промени се определят като склеродермен тип. Ако капилярната плътност е ≥ 7 капиляра/mm и липсват гигантски капиляри, капиляроскопската находка се дефинира като несклеродермен тип. В случаи на напреднала загуба на капиляри с капилярна плътност ≤ 3 капиляра/mm и при наличие на капиляри с атипична морфология се препоръчва да се провери за късна фаза склеродермен тип капиляроскопска картина [32]. Наличието на гигантски капиляри с диаметър над 0.050 mm се счита за достатъчен критерий за класифициране на изображението като склеродермен/ склеродермоподобен тип [33]. За изображенията от склеродермен тип при пациенти с ПСС е използвано стадирането на Cutolo и съавт. (2000) на ранна, активна и късна фаза. Ранната фаза се характеризира с наличие на няколко гигантски капиляра, микрохеморагии, запазена капилярна плътност и подреждане. В активната фаза гигантските капиляри и микрокръвоизливи са честа находка и са налице умерена деваскуларизация и нарушение в подреждането. В активната фаза неоангиогенеза се установява като изолирана находка или липсва. В късната фаза деваскуларизацията и нарушението в подреждането са напреднали. Характерна находка са новосформираните разклонени капиляри. Микрохеморагии липсват, а гигантските капиляри са единични или липсват [34].

Резултати

В проучването са включени 53 пациенти с ФР, от които 12 случая са с първичен и 41 – с вторичен ФР, в т.ч. 14 болни – с ПСС, 22 – с НЗСТ, 1 – с пресклеродермия и 4 случая са със СЛЕ. Демографските данни на пациентите са представени в табл. 1.

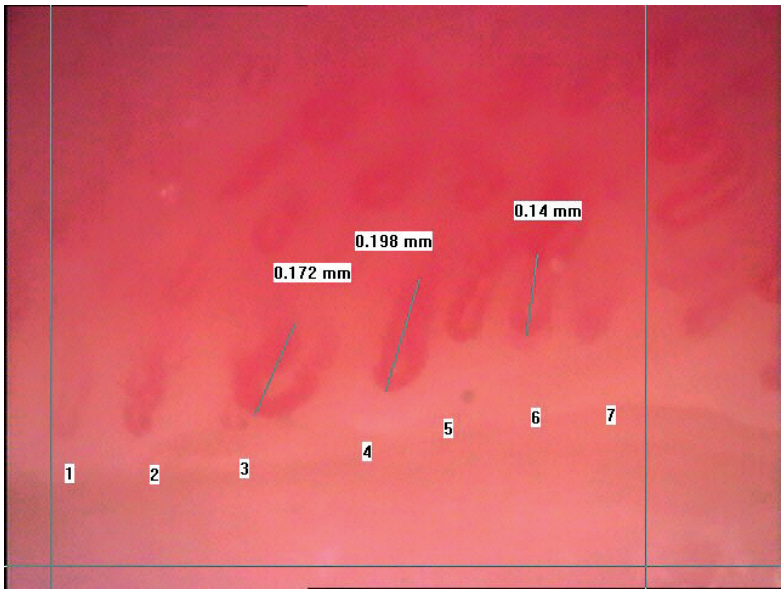
Таблица 1. Демографски характеристики на пациентите

Пациенти	Възраст и пол
Първичен ФР n = 12	Жени средна възраст 41.5 ± 16.73 г.
ПСС n = 14	13 жени, 1 мъж средна възраст 49.42 ± 17.16 г.
НЗСТ n = 22	20 жени, 2 мъже средна възраст 39 ± 15 г.
Пресклеродермия n = 1	Жена възраст 48 г.
СЛЕ n = 4	4 жени средна възраст 35 ± 2 г.

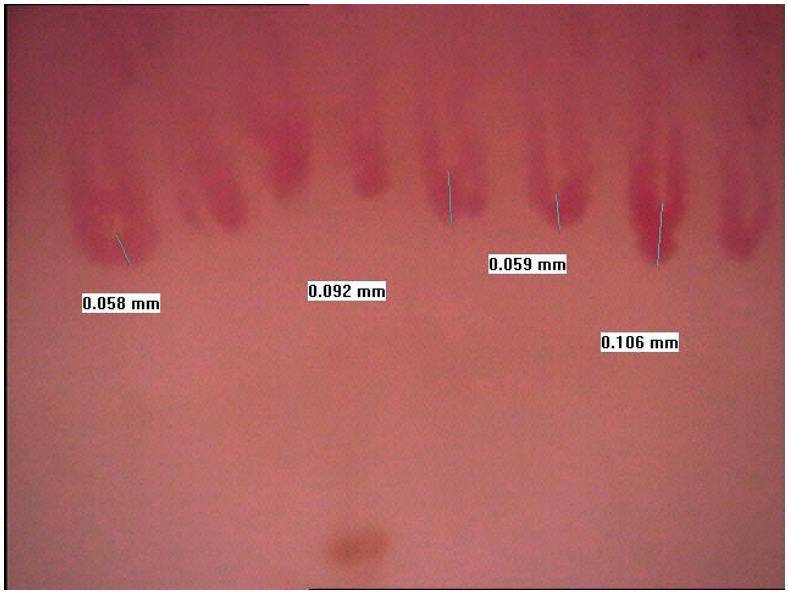
Изображения с добра видимост, подходящи за интерпретация, които позволяват анализ на основните капиляроскопски параметри (включително количествено измерване на капилярна плътност, диаметри и дължина), бяха налице при всички пациенти (100%). Във всички случаи с микроангиопатия (склеродермен/склеродермоподобен) бе възможно определяне на степента на микроангиопатия (стадиране).

Склеродермен тип капиляроскопска картина беше установен при 11 пациенти с ПСС и при всички случаи капиляроскопските изображения бяха класифицирани в една от трите фази – ранна (n = 2), активна (n = 5) и късна (n = 4) (фиг. 3, 4, 5, 6). Като се има предвид нехомогенността на капиляроскопската находка на различните пръсти, най-напредналите капиляроскопски промени, които са регистрирани, са документирани като окончателно заключение [35].

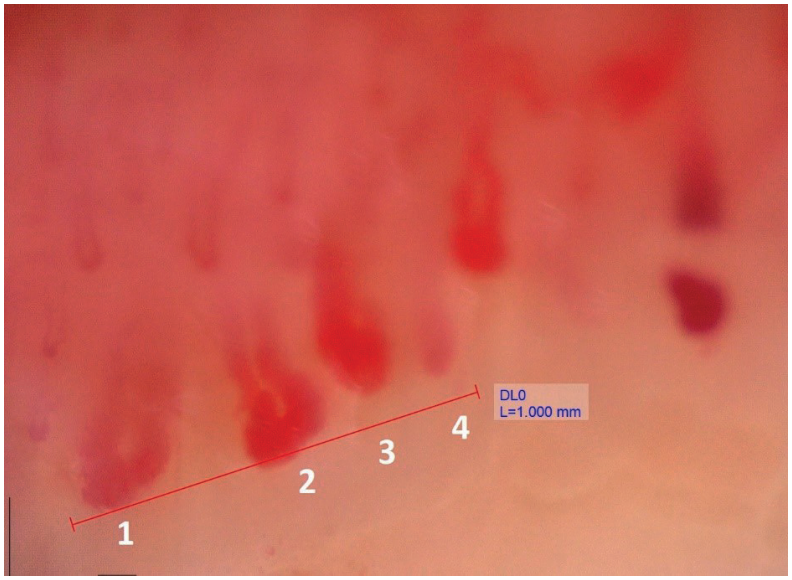
Наличието на микроваскуларни промени (склеродермоподобен тип) бе установено и при 15/22 пациенти с НЗСТ (всички са класифицирани като ранна фаза), при 1 случай с пресклеродермия (ранна фаза) и при един със СЛЕ (активна фаза). При пациенти с първичен ФР капиляроскопското изследване показа нормална находка (n = 2) или неспецифични промени (n = 10), но без данни за микроангиопатия.



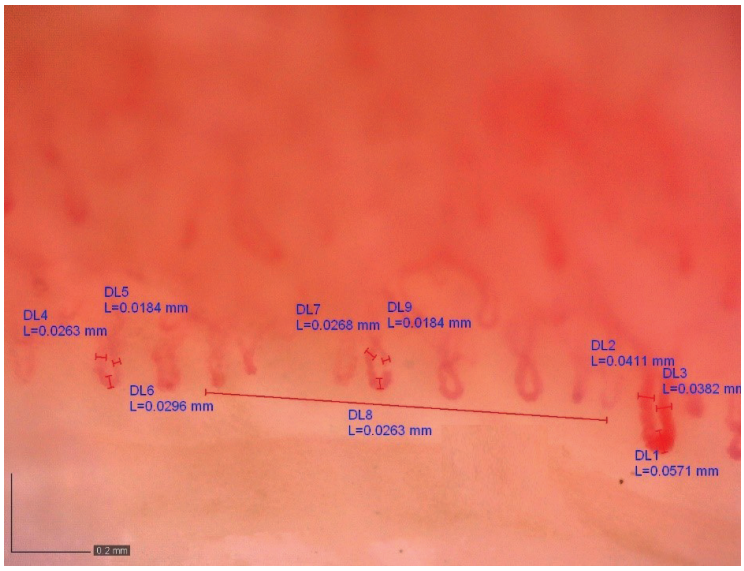
Фиг. 1. 1 mm капиляроскопско поле, маркирано със софтуера на видеокапиляроскоп. Демонстрирано е измерване на средната капилярна плътност за 1 mm и дължина на капилярите. Числата в изображението са генерирани от софтуера на видеокапиляроскопа (Videocap 3.0, увеличение 200x)



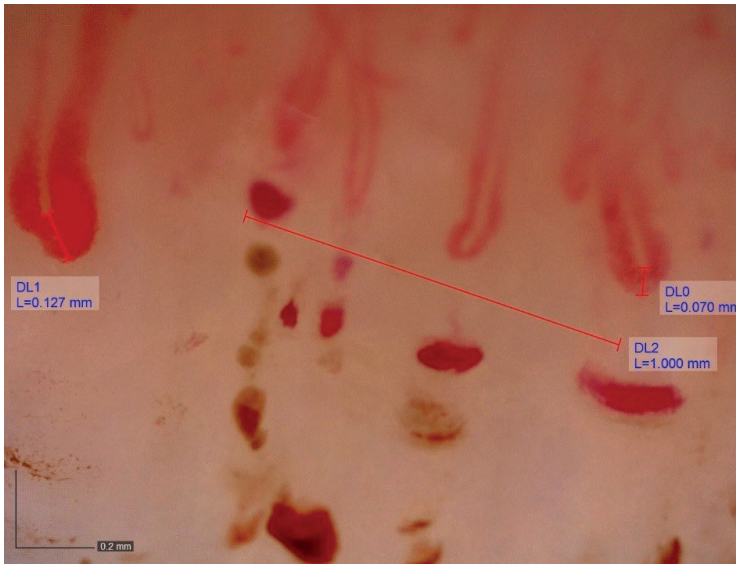
Фиг. 2. Измерване на апикални бримки на гигантски капиляри при случай със склеродермия върху капиляроскопско изображение, получено чрез видеокапиляроскоп (Videocap 3.0, увеличение 200x)



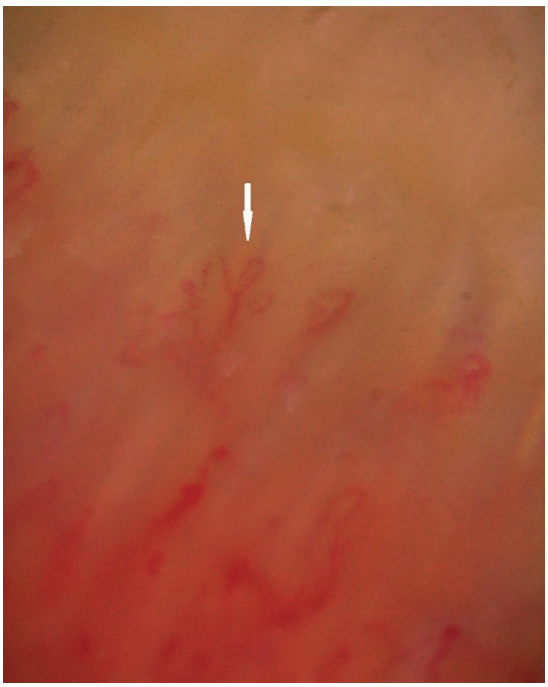
Фиг. 3. Преброяване на капилярите за 1 mm върху капиляроскопско изображение, получено с USB микроскоп (4 капиляра/mm; капиляри 1, 2, 3 са гигантски). Изображението демонстрира склеродермен тип капиляроскопска картина, активна фаза при пациентка с ПСС с ограничено кожно ангажиране. Числата в изображението са вмъкнати за демонстрация и не са генерирани от софтуера на устройството (USB микроскоп DinoLite, увеличение 200x)



Фиг. 4. Склеродермен тип капиляроскопска картина, ранна фаза, при пациентка с ПСС, ограничено кожно ангажиране. Демонстрирано е наличието на единичен гигантски капиляр с апикална бримка 0.0571 mm. Капилярната плътност е запазена (8 капиляра/mm); (USB микроскоп DinoLite, увеличение 200x)



Фиг. 5. Склеродермен тип капиляроскопска картина, активна фаза, при пациентка с ПСС с ограничено кожно ангажиране. Изображението показва наличие на гигантски капиляри (демонстрирано е измерване на апикалната бримка на два гигантски капиляра), микрохеморагии (екстракапилярни депозити), деваскуларизация (отбелязано е разстояние от 1 mm – наличие на 4 капиляра на mm); (USB микроскоп DinoLite, увеличение 200x)



Фиг. 6. Склеродермен тип капиляроскопска картина, късна фаза, при пациентка с ПСС с ограничено кожно засягане. Демонстрирана е напреднала деваскуларизация, наличие на неоангиогенеза (стрелка), липса на гигантски капиляри и микрохеморагии (USB микроскоп DinoLite, увеличение 200x)

Обсъждане

С помощта на USB микроскоп бяха получени капиляроскопски изображения с добро качество и количествен анализ беше възможен във всички случаи (100%). Това даде възможност за откриване и стадиране на склеродермния тип микроангиопатия при ПСС и други ревматични заболявания, както и дефиниране на други категории находки като нормална капиляроскопска картина и неспецифични промени. Получените резултати са сходни с тези на други автори, които също установяват, че USB микроскопите осигуряват изображения с добро качество, които са годни за интерпретация при здрави лица и при пациенти с ПСС и други ревматични заболявания [21, 23, 25]. В тази връзка USB микроскопите може да се приемат за полезни и евтини устройства за целите на диагностиката в ревматологичната практика.

Berks и съавт. (2021) провеждат сравнително проучване на използването на USB микроскоп и видеокапиляроскоп при пациенти с ПСС и здрави лица. Генерираните панорамни мозаични капиляроскопски изображения в областта на нокътната гънка са анализирани с помощта на софтуер за автоматизирани измервания на структурата на микросъдовете, включително капилярна ширина и капилярна плътност. Авторите установяват, че чрез измерване на ширината на капилярите могат да бъдат диференцирани пациентите с ПСС и здравите контроли при използването както на USB микроскоп, така и на видеокапиляроскоп. Въпреки че капилярите са били видими на снимките от USB микроскоп, на някои изображения са били замъглени. Използваният от експертната група софтуер е бил адаптиран към видеокапиляроскопски изображения и въпреки доброто качество на получените снимки от USB микроскоп, те са с различни характеристики и някои от съдовете, доловими на видеокапиляроскопските изображения, не са били открити на получените чрез USB микроскоп, което води до разлика при измерването на капилярната плътност. Следва да се отбележи, че там, където са установени капиляри, е било възможно измерване на капилярната морфология. Данните за директно сравнение между резултатите, получени чрез видеокапиляроскоп и USB микроскоп, са ограничени, но предполагат сравними резултати по отношение на диагностицирането на микроангиопатия в ревматологията при измерване на ширината на капилярите с автоматизиран софтуер [20].

В настоящото проучване бе използван софтуера на USB микроскопа за анализ на капиляроскопските изображения. Ръчното преброяване на капилярите може да бъде по-прецизен подход за определяне на капилярна плътност, тъй като могат да се регистрират капиляри с по-слабо видим контур.

В европейското проучване SUNSHINE, проведено от Ingegnoli и сътр. (2017) сред експерти в областта на капиляроскопията, са оценени четири метода за капиляроскопия на нокътна гънка, в т.ч. видеокапиляроскопия, дерматоскопия, стереомикроскопия, USB микроскопия. USB микроскопията, дерматоскопията и стереомикроскопията са оценени като подходящ или много подходящ метод от повече от 88% от участниците в анкетата спрямо 95% положителни отговори за видеокапиляроскопията [36]. В online проучване сред 104 ревматолози във Великобритания 33% от участниците съобщават, че използват капиляроскопия на нокътната гънка само в собствения си център, 32% насочват пациентите към други центрове, 9% практикуват и двата подхода и 27% не използват капиляроскопия. 58% от 43-мата специалисти, които използват капиляроскопия в собствен център, са извършили капиляроскопско изследване най-често с дерматоскоп (30%, n = 13) и USB микроскоп (28%, n = 12), а 21% (n = 9) са използвали видеокапиляроскоп [37].

В литературен обзор Ma и сътр. (2023) анализират актуалните данни за друга апаратура, която се използва за извършване на капиляроскопско изследване, сравнена с видеокапиляроскопията. В анализа са включени 9 проучвания, в т.ч. пет изследвания, сравняващи видеокапиляроскопия с дерматоскопия, две за сравнение със стереомикроскопия, едно проучване относно устройство, свързано със смартфон, и едно за използването на USB микроскоп. Интересни са резултатите от сравнението на дерматоскопия с видеокапиляроскопия, които показват по-висок процент капиляроскопски снимки, които са интерпретируеми, когато е използван видеокапиляроскоп (63-77% спрямо 100%). Сред изображения, които подлежат на интерпретация, делът на тези, които могат да бъдат класифицирани за откриване на патологични промени, също е по-висок при използване на видеокапиляроскоп (70% спрямо 84%). Определянето на степента на микроваскуларните промени (стадиране) е било възможно също значително по-често за изображения, получени чрез видеокапиляроскоп (70% спрямо 79.3%) в трите анализирани проучвания. Установено е, че дерматоскопията има по-ниска чувствителност (60.2% спрямо 81.6%), но

по-висока специфичност (92.5% спрямо 84.6%) в сравнение с видеокапиляроскопията. Невъзможността за визуализиране и интерпретиране на находките в някои случаи вероятно се дължи на ниското увеличение на дерматоскопите [38]. По-високата специфичност на дерматоскопията може да е свързана с използваното по-ниско увеличение, което позволява визуализиране на по-големи участъци от нокътната гънка.

Като се имат предвид локализираните и фокални микроваскуларни промени в някои случаи (на един пръст и само в отделни участъци на нокътната гънка), използването на по-голямо увеличение (200x) без детайлно изследване на цялата дължина на нокътната гънка и всички пръсти може да доведе до погрешна диагноза [35, 40].

Radic и съавт. (2020) оценяват ролята на дерматоскопията като метод за скрининг при пациенти с ФР в ревматологията в сравнение с видеокапиляроскопията. Използвани са два различни ръчни безконтактни дерматоскопа с поляризация, с увеличение 10-16x. 37 от 100 дерматоскопски изображения са неинтерпретируеми. Всички дерматоскопски снимки, които са оценени като нормална находка и склеродермен тип, са потвърдени при видеокапиляроскопски анализ. Снимки, разчетени като склеродермен тип чрез видеокапиляроскопия, са класифицирани като неспецифични промени или склеродермен тип при дерматоскопия. Въпреки високия процент на изображения, които не подлежат на интерпретация, и необходимостта от повторна проверка на неспецифичните находки с видеокапиляроскопия, авторите предлагат дерматоскопията като полезен метод за скрининг при пациенти с ФР [41].

За разлика от посочените ограничения, USB микроскопите със стандартно увеличение 200x предоставят изображения с добро качество с възможност за количествена оценка на капиляроскопските параметри и стадиране на микроваскуларните промени.

Заключение

Капиляроскопски изображения с добро качество, които могат да бъдат анализирани и интерпретирани, обикновено се получават с помощта на USB микроскоп при използване на стандартно увеличение 200x. Това позволява оценка на основните капиляроскопски параметри, включително количествено измерване на диаметрите на капилярите, капилярната плътност и дължина. Оценката на степента на микроваскуларните промени/стадиране също е приложима и е възможна във всички случаи с микроангиопатия в настоящото проучване. Наличният софтуер, макар и по-малко усъвършенстван от този на видеокапиляроскопите, дава възможност за измерване на основни капиляроскопски параметри. Изображенията, получени с USB микроскоп с увеличение 200x, лесно се класифицират на основните категории находки при ревматични заболявания – склеродермен/склеродермоподобен тип, неспецифични промени и нормална находка. В тази връзка USB микроскопите при използване на стандартно увеличение 200x могат да бъдат прилагани като алтернатива на видеокапиляроскопите в ежедневната ревматологична практика, особено в нискобюджетни случаи. Измерванията на капилярната плътност, диаметрите и дължината на капилярите осигуряват количествени данни, които правят тези устройства подходящи и за научни изследвания.