КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОМЕНИ ПРИ НЕДИФЕРЕНЦИРАНО ЗАБОЛЯВАНЕ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН С ПРОЯВИ НА ФЕНОМЕН НА RAYNAUD

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]УМБАЛ “Свети Иван Рилски” – София

Резюме. *Недиференцираното заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) се характеризира с клинични и имунологични прояви, характерни за системните заболявания на съединителната тъкан, но не се покриват критериите за определено ревматично заболяване. Феноменът на Рейно (ФР) се установява при около 50% от случаите с НЗСТ, като при около половината от пациентите с НЗСТ и ФР се регистрира склеродермоподобен тип капиляроскопска картина.* ***Цел на проучването:*** *Да се оценят характеристиките на капиляроскопските промени при ранно НЗСТ.* ***Материал и методи:*** *Включващ критерий в настоящото проучване е новодиагностицирано от ревматолог, ранно НЗСТ при пациенти с ФР. В проучването са включени 26 болни – 24 жени и 2 мъже, средна възраст 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години). Капиляроскопското изследване е извършено при всички пациенти с помощта на USB микроскоп Dino-Lite. Проследяването на пациентите обхваща период от 1 до 3.5 години.* ***Резултати и обсъждане:*** *Към момента на първоначалната диагноза, склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, ранна фаза (гигантски капиляри, наличие на хеморагии в някои случаи, запазено подреждане, нормална капилярна плътност) е установена при 17 пациенти (65%). Не са наблюдавани по-напреднали капиляроскопски промени с наличие на деваскуларизация и нарушение в подреждането. При 4 болни са установени неспецифични капиляроскопски промени (разширени капиляри, хемогарии, повишена нагънатост, удължени капиляри,), а при 5 – нормална капиляроскопска картина. По време на проследяването при един пациент диагнозата е ревизирана на системен лупус еритематозус поради новопоявили се клинични, лабораторни и имунологични находки. В този случай нормалната капиляроскопска картина е променена с поява на неспецифични находки. При двама пациенти по време на проследяването се покриват критериите за пресклеродермия, без кожно и висцерално засягане. При останалите случаи клиничната диагноза и капиляроскопската находка са останали непроменени.* ***Заключение:*** *Склеродермен тип микроангиопатия, „ранна“ фаза е често срещана находка при НЗСТ с ФР, докато по-напреднала микроваскуларна патология обикновено не се наблюдава. Стабилността на капиляроскопската находка по време на проследяването корелира със стабилния клиничен ход. Капиляроскопията е ключова методика в ревматологията за оценка на пациенти с ФР и за ранна диагноза на НЗСТ с периферен съдов синдром.*

Ключови думи: *недиференцирано заболяване на съединителната тъкан, капиляроскопия*

Въведение

Недиференцираното заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ) се характеризира с клинични признаци и имунологични находки, характерни за системните заболявания на съединителната тъкан, но без покриване на критериите за определено ревматично заболяване [1].

Липсват класификационни критерии за НЗСТ, одобрени от ревматологичните научни дружества, за разлика от останалите основни системни заболявания на съединителната тъкан. В тази връзка някои пациенти в ранна фаза на системно ревматично заболяване могат да бъдат класифицирани като НЗСТ. Има наблюдения, че до 30% от болните, първоначално диагностицирани с НЗСТ, могат да развият определено ревматично заболяване няколко години след първоначалната диагноза [2].

Mosca и сътр. (1999) предлагат критерии за диагноза на НЗСТ, които включват:

– наличие на признаци и симптоми на системно заболяване на съединителната тъкан, но пациентите не покриват критериите за добре дефинирано ревматично заболяване (прогресивна системна склероза (ПСС), системен лупус ерите-

матозус, полимиозит/дерматомиозит, първичен синдром на Sjögren) за период от три години в комбинация с

– положителен тест за антинуклеарни антитела (АНА) при две измервания.

Ако продължителността на симптомите е под 3 години, състоянието се определя като ранно НЗСТ [1].

Засега няма приети класификационни критерии и препоръки, одобрени от научните ревматологични дружества, за диагностика и лечение на пациенти с НЗСТ. Поради тази причина пациентите с диагноза НЗСТ остават на заден план в сравнение с тези с други ревматични заболявания. Оценката на риска и изборът на подходяща терапевтична стратегия се определят от лично експертно становище [2]. Допълнителен фактор, който допринася за лошото разбиране на НЗСТ, е клиничната хетерогенност, т.е. съществуването на различни клинични форми.

Rubio и Kyttaris (2023) извършват систематичен обзор въз основа на анализа на 6 проучвания, които включват 1118 пациенти с НЗСТ. Най-честите докладвани симптоми са били ФР, sicca синдром и артралгии или артрит [3].

De Angelis и сътр. (2005) в проучване, включващо 78 пациенти с НЗСТ, установяват, че ФР е вторият най-чест симптом (честота 52.5%) след артралгиите, които са наблюдавани при 80.7% от изследваните пациенти. ФР е бил с доброкачествено протичане без поява на дигитални улцерации. Други клинични находки в изследваната популация пациенти са били артрит, sicca синдром, фоточувствителност. Висцералното засягане е било рядко. Разлика в честотата на ставното засягане при пациенти със и без ФР не е установена [4].

ФР се установява при около 50% от случаите с НЗСТ [4]. Като се има предвид ключовата роля на капиляроскопията за оценка на ФР, капиляроскопската микроваскуларна оценка е от решаващо значение при НЗСТ със симптоми на ФР. Капиляроскопията на нокътна гънка е неинвазивен метод за оценка на капилярите, която придобива все по-голяма популярност през последните години поради ключовата ѝ роля за диференциалната диагноза при пациенти с ФР и ранната диагноза на ПСС. Капиляроскопските промени при ПСС са утвърдени като диагностични в класификационните критерии за заболяването от 2013 г. на EULAR (European League Against Rheumatism)/ ACR (American College of Rheumatology) [5]. Капиляроскопските промени при ПСС се означават като „склеродермен“ тип капиляроскопска картина, която се характеризира с наличието на гигантски капиляри, хеморагии, аваскуларни зони и храстовидни капиляри/неоангиогенеза [6, 7, 8]. Maricq и сътр. (1983) предлагат разделяне на два подтипа на склеродермния тип капиляроскопска картина: „бавен“, характеризиращ се с гигантски капиляри и минимална загуба на съдове, и „активен“, при който има обширни аваскуларни зони и неоангиогенеза [8]. Cutolo и сътр. (2000) предлагат валидирани критерии за стадиране на склеродермния тип капиляроскопска картина при ПСС в три фази – „ранна“, „активна“ и „късна“ фаза. “Ранната” фаза се характеризира с поява на единични гигантски капиляри и микрохеморагии, запазена капилярна плътност и подреждане. В следващата – “активна”, фаза гигантските капиляри и микрохеморагии са множество. Освен това се установява умерена деваскуларизация и леко до умерено нарушение в подреждането. В този стадий храстовидните капиляри са малко на брой или липсват. В следващата – “късна”, фаза деваскуларизацията и нарушението в подреждането са напреднали. Наблюдават се множество разклонени капиляри, липсват хеморагии, а гигантските капиляри са малко на брой или липсват [9].

Аналогични микроваскуларни промени, наречени склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, могат да бъдат установени при заболявания, различни от ПСС, като дерматомиозит, синдром на припокриване, НЗСТ, както и при системен лупус еритематозус и ревматоиден артрит без наличие на припокриване с ПСС [7, 10-19]. Наблюдението на микроваскуларни промени, подобни на ПСС, е било съобщено първоначално от Maricq и сътр. [20, 21]. При около половината от пациентите с НЗСТ и ФР е наблюдавана склеродермоподобен тип капиляроскопска картина [4, 15]. В собствено проучване, при 31 пациенти с НЗСТ се установи честота на ФР 77% (24/31). Склеродермоподобен тип капиляроскопска картина бе наблюдавана при 38% (12/31) от случаите. При част от болните при капиляроскопско изследване се установиха неспецифични промени [15).

Като се има предвид клиничната хетерогенност на НЗСТ и липсата на утвърдени класификационни критерии на научните дружества по ревматология, високата честота на ФР при НЗСТ и ключовата роля на капиляроскопията за оценка на ФР, целта на настоящото проучване е да се изследват капиляроскопски новодиагностицираните случаи с НЗСТ и ФР.

Цел на изследването

Да се оценят характеристиките на капиляроскопските промени при ранно НЗСТ.

Пациенти и методи

Включващ критерий за настоящото проучване е диагноза ранно НЗСТ, поставена за първи път от ревматолог, при пациенти с ФР, съгласно критериите на Mosca и сътр. [1].

Критериите за изключване са наличието на добре дефинирано ревматично заболяване, в т.ч. ПСС [22], системен лупус еритематозус [23], смесено заболяване на съединителната тъкан [24], ревматоиден артрит [25], полимиозит/дерматомиозит [26], [27], първичен синдром на Sjögren [28].

В проучването са включени 26 пациенти – 24 жени и 2 мъже, средна възраст 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години). При всички пациенти беше извършено капиляроскопско изследване с USB микроскоп Dino-Lite, увеличение x200. Проследяването обхваща период от 1 до 3.5 години.

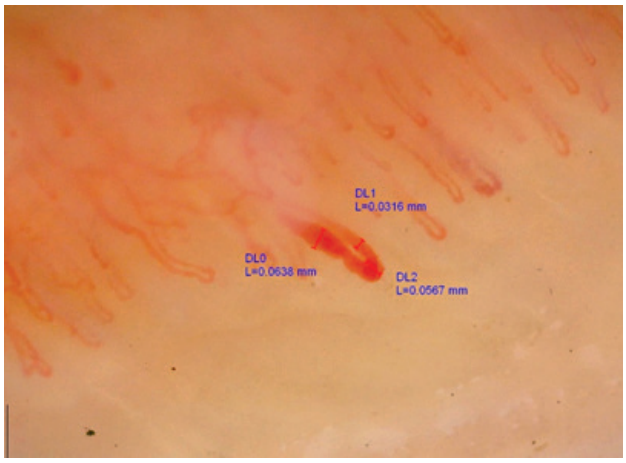
Използвани са дефиниции на основните капиляроскопски параметри, предложени в консенсуса на немскоговорящите експерти (Schmidt и сътр., 1997). Наличието на капилярен диаметър, по-голям от 50 μm (0.050 милиметра/mm), е определението за гигантска капилярна бримка. Капиляри с артериален диаметър > 0.015 mm (15 μm) и венозен > 0.020 mm (20 μm), но под 0.050 mm (50 μm) се определят 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 микросъдове) се считат за проява на неоангиогенеза [29]. Оценено е наличието на хеморагии (екстракапилярни депозити от хемосидерин) [30]. Капиляри с дължина, по-голяма от 300 μm, са дефинирани като удължени [31].

Групата на EULAR за изучаване на микроциркулацията при ревматични заболявания/EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases предлага алгоритъм за бързо разграничаване между склеродермен и несклеродермен тип капиляроскопска картина. При наличие на гигантски капиляри промените се определят като склеродермен тип. Ако капилярната плътност е ≥ 7 капиляра/mm и липсват гигантски капиляри, капиляроскопските промени се класифицират като несклеродермен тип. Ако има значително намаляване на капилярната плътност (≤ 3 капиляра/mm), при наличие на капиляри с атипична морфология се препоръчва да се провери за „късна“ фаза склеродермен тип капиляроскопски промени [32]. Наличието на гигантски капиляри е задължителен критерий за дефиниране на склеродермен тип капиляроскопска картина и може да се наблюдава като изолирана находка [33].

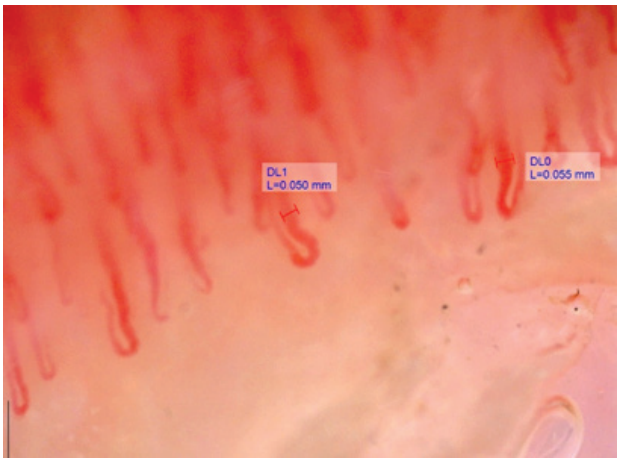
Резултати

В проучването са включени 26 пациенти при тяхното първоначално насочване към ревматолог. Средната възраст на пациентите е 38 ± 14 години (диапазон 19-66 години); 24 жени и 2 мъже. Всички пациенти са с прояви на ФР и е поставена диагноза ранно НЗСТ според критериите на Mosca и сътр. (1999) [1]. Средната продължителност на ФР е 4.34 ± 4.41 години (диапазон 3 месеца – 20 години). При всички пациенти е наблюдаван поне един симптом, различен от ФР (24 пациенти – артралгии, 8 – неспецифичен кожен обрив, 2 – перниони, 2 – фоточувствителност, 1 – артрит, 1 – миалгия, 1 пациент – дигитална улцерация на пръст на стъпалото). Средната продължителност на симптомите, различни от ФР, е 1 година (диапазон 1 месец – 2 години).

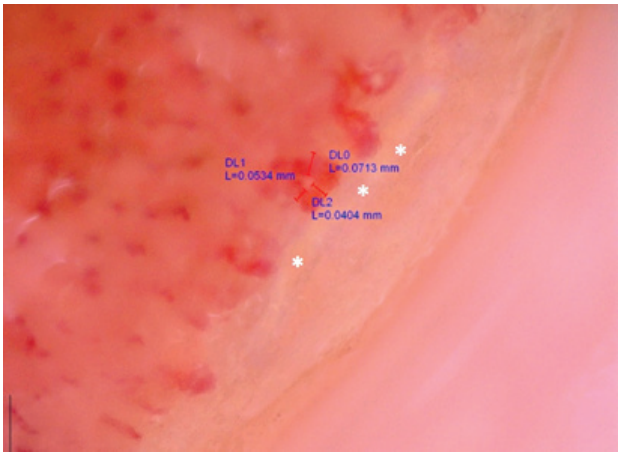
При поставяне на диагнозата, при 17 пациенти (65%) е установена склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, „ранна” фаза (фиг. 1, 2, 3). Наличието на гигантски капиляри е задължителен критерий за склеродермния/склеродермоподобния тип капиляроскопска картина, т.е. находката е налице при всички 17 случая. Запазено подреждане и нормална капилярна плътност също бяха налице при всичките 17 случая. Капилярна плътност ≥ 7 капиляра/mm е задължителен критерий за наличието на “ранна” фаза склеродермен тип капиляроскопска картина. Поради това промените бяха класифицирани като “ранна” фаза склеродермен тип микроангиопатия. В 6 от тези 17 случая са наблюдавани хеморагии. По-напреднали капиляроскопски промени с деваскуларизация, нарушено подреждане и неоангиогенеза не бяха установени. При 4 болни бяха налице неспецифични капиляроскопски промени (дилатирани капиляри/n = 4, микрохеморагии/n = 2, повишена нагънатост/n = 1, удължени капиляри/n = 1). При 5 случая се установи нормална капиляроскопска картина. При трима пациенти с ранна микроангиопатия и при един случай с нормална капиляроскопска картина се наблюдаваха единични новосформирани капиляри на единствен пръст, но без придружаваща деваскуларизация



Фиг. 1. Ранна фаза, склеродермоподобен тип капиляроскопска картина при 40-годишна жена. Капилярната плътност и подреждането са запазени. Наблюдава се единична гигантска капилярна бримка. Демонстрирано е измерване на диаметрите на гигантския капиляр с венозно рамо = 0.0638 mm и апикална бримка = 0.0567



Фиг. 2. Капиляроскопска картина при 28-годишен мъж с НЗСТ. Подреждането и капилярната плътност са запазени. Демонстрирано е наличие на дилатирани и два гигантски капиляра. Показано е измерване на венозните рамена на гигантските капиляри



Фиг. 3. Капиляроскопска картина при 51-годишна пациентка с НЗСТ. Разпределението и капилярната плътност са запазени. Демонстрирано е наличието на дилатирани и три гигантски капиляра (звезди). Показано е измерване на диаметрите на на централно разположения гигантски капиляр

и нарушение в подреждането, което не е сигурен признак за микроангиопатия [34]. По време на 1-годишно проследяване при един пациент диагнозата е ревизирана на системен лупус еритематозус поради новопоявили се клинични, лабораторни и имунологични находки. Нормалната капиляроскопска картина в този случай е променена с поява на неспецифични находки. При двама пациенти с ранна, склеродермен тип микроангиопатия микроваскуларната патология е комбинирана по време на проследяването с автоантитела, специфични за ПСС (антицентромерни). Тези случаи са означени като пресклеродермия според критериите на Le Roy и Medsger [35]. При тези двама болни не е регистрирано кожно и висцерално засягане при проследяване в продължение над 3 години. При останалите пациенти клиничната диагноза и капиляроскопската находка остават непроменени за периода на проследяване (между 1 и 3.5 години).

Обсъждане

Капиляроскопските находки при НЗСТ с ФР включват наличие на склеродермоподобен тип капиляроскопска картина, но също и неспецифични промени и нормална находка. Най-често установеният симптом, различен от ФР, в изследваната група са артралгиите. Тези данни потвърждават наблюдението и на други автори, които също съобщават, че артралгиите и ФР са най-честите клинични прояви при НЗСТ [4].

Най-честата капиляроскопска находка в изследваната популация е склеродермоподобната

микроангиопатия, ранна фаза, която се установи в 65% от случаите. Подобни са и резултатите от изследването на De Angelis и сътр. (2005), които са открили „бавен“, склеродермен тип капиляроскопска картина (според стадирането на Maricq) при 45% от пациентите с НЗСТ и ФР (18/40). Наблюдавани са дилатирани, гигантски капиляри и хеморагии, докато деваскуларизация и неоангиогенеза не са установени. Проследяването е проведено за период от 12.8 ± 22 месеца. Не е наблюдавана значителна динамика в параметрите на склеродермния тип капиляроскопска картина и само двама пациенти развиват добре дефинирано ревматично заболяване. Стабилността на капиляроскопските промени при НЗСТ е свързана с общите характеристики на НЗСТ, което се счита за ревматично заболяване с лека клинична изява и минимални промени при проследяване [4]. В настоящото проучване диагнозата НЗСТ също остана непроменена в повечето случаи и не се установи влошаване на ранната микроангиопатия за период над 3 години, което корелира с лекото клинично протичане при тези пациенти.

Резултатите от настоящото проучване се различават от тези на Merone и сътр. (2017), които са оценили 42 пациенти с НЗСТ и ФР. В повечето случаи (98%; 40/42) са наблюдавани неспецифични капиляроскопски находки. Нагънати и разклонени/храстовидни капиляри са били почеста находка при пациентите с НЗСТ. Наличие на микрохеморагии и удължени капиляри са били намерени по-често при случаите с еволюция на НЗСТ до системен лупус еритематозус (n = 4) за 3-годишния период на проследяване [36]. Различни са и наблюденията на García-González и сътр. (2017), които установяват нормална капиляроскопска находка при 56% от изследваните пациенти с НЗСТ (55/98). При 37% от случаите (n = 36) са били налице неспецифични промени и само при 7% (7) е установен склеродермен тип капиляроскопска картина. Изходните отклонения в капиляроскопската находка са по-често в случаите, при които е развито добре дефинирано системно заболяване на съединителната тъкан по време на проследяването (64%) в сравнение със случаите на стабилно НЗСТ (47%) и пациентите, които са постигнали ремисия (22%). ФР е бил налице при 89 пациенти (91%), 53 (54%) са имали мускулно-скелетни прояви, 41 (42%) – кожно засягане, 27 (28%) – sicca синдром и др. Периодът на проследяване е 11 ± 3 години. 62% от пациентите остават в обхвата на диагнозата НЗСТ, 24% постигат ремисия и 14% (n = 14) развиват добре дефинирано ревматично заболяване, от които 9 – системен лупус еритематозус, 2 – пресклеродермия, 1 – смесено заболяване на съединителната тъкан, 1 – ПСС с дифузно кожно засягане и 1 синдром на припокриване склеродермия – синдром на Sjögren) [37]. Разнопосочните резултати, получени от различни авторски групи, подчертават необходимостта от бъдещи проучвания при по-големи популации пациенти.

Заключение

Ранната микроангиопатия при пациенти с НЗСТ и ФР в настоящото проучване е наблюдавана при 65% от случаите. Като се имат предвид неспецифичните клинични симптоми на НЗСТ и лекото, понякога субклинично протичане, откриването на капиляроскопски признаци за микроангиопатия дава възможност за ранна диагноза на тези случаи. В тази връзка, ранното насочване на пациенти с ФР към специализирани центрове по ревматология и задължителното капиляроскопско изследване дава възможност за ранно откриване и ранно започване на лечение, което може да предотврати или забави прогресията на заболяването.