

КАПИЛЯРОСКОПСКИ ПРОМЕНИ ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ

Ж. Дончева-Дилова¹, Вл. Бояджиева², С. Емин², Н. Стоилов²

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални заболявания, Медицински университет – София

²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

Резюме. Антифосфолипидният синдром (APS) е системно аутоимунно заболяване, характеризиращо се с артериална и/или венозна тромбоза и високи нива на антифосфолипидни антитела (aPL). Заболяването засяга предимно жени над 30-годишна възраст и може да възникне като синдром с първичен характер (PAPS) или в контекста на друго аутоимунно заболяване (вторичен APS). aPL могат да причинят образуването на кръвни съсиреци във вените и артериите и да доведат до инфаркт, инсулт, белодробна емболия, прееклампсия, спонтанен аборт, бавен растеж или увреждане на плода, преждевременно/мъртво раждане. Рисковите фактори включват артериална хипертония, затлъстяване, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, тютюнопушене, атеросклероза, приемане на противозачатъчни или свързани аутоимунни заболявания (като системен лупус еритематозус, SLE). При пациенти с PAPS капилярните кръвоизливи са свързани с неврологични прояви и с коморбидност (най-често с хипертония). При някои хора синдромът протича безсимптомно, докато при други заболяването може да протече с дълбока венозна тромбоза, кръвоизливи от носа и венците, необичайно тежка менструация, хематемеза, мелена. Усложненията включват белодробна емболия, инсулт, инфаркт или преходна исхемична атака при млади, без рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания, бъбречна недостатъчност, спонтанни аборти и др. Лечението има за цел да намали риска от образуване на кръвни съсиреци чрез антикоагулантна терапия. Феноменът на Рейно (RP) представлява най-честият клиничен аспект на микроваскуларното засягане и е ключова характеристика на заболявания като системна склероза (SSc), смесено заболяване на съединителната тъкан (MCTD), системен лупус еритематозус (SLE), дерматомиозит (DM), полимиозит (PM) и антифосфолипиден синдром (APS). Капиляроскопията на нокътното ложе (NVC) е изключително полезен, неинвазивен и надежден метод за анализ на микроваскуларни промени при феномен на Рейно и системни заболявания, както и за определяне тежестта на заболяването и прогнозата му. Наличието на аутоантитела или на капиляроскопски промени е основно за ранната диагностика на APS. Не е добре установено дали пациентите с първичен антифосфолипиден синдром (PAPS) имат специфични капиляроскопски находки, но при пациенти с положителни IgG и IgM антикардиолипинови антитела капиляроскопските промени са с по-голяма честота в сравнение със здрави контроли. Описани са промени в дължината на капилярите и симетрични микрохеморагии, които са свързани с тромботични събития, предполагащи пряко увреждане на съдовия ендотел, предизвикано от антифосфолипидните антитела. Други промени са: лека дезорганизация на разположението на капилярите, промяна в морфологията на капилярите (дилатирани, разклонени, нагънати, храстовидни), изменена дължина и форма на капилярната бримка (апикално навиване, едно кръстосване между бримки с умерено навиване и двойно пресичане между бримките), аваскуларни зони и неоангиогенеза. Различни автори подчертават наличието на „нетипичен нормален“ капиляроскопски модел или „неспецифични капиляроскопски промени“. Други автори обаче не разкриват подобен капиляроскопски модел при пациенти с антикардиолипинови антитела. Пероралните антикоагуланти могат да бъдат причина за висока честота на изолирани микрокръвоизливи, поради което е задължително да се обърне специално внимание на пациентите, лекувани с тях, с оглед прецизиране на причините за находката. Въпреки това капиляроскопията остава ценен диагностичен инструмент при диференциалната диагноза на множество заболявания на съединителната тъкан (протичащи със или без феномен на

Рейно), както и при подпомагането на диагнозата на антифосфолипидния синдром (APS), тъй като са докладвани случаи на серонегативни (по отношение на антифосфолипидните антитела) пациенти с клинични прояви на APS.

Ключови думи: антифосфолипиден синдром, капиляроскопия, антифосфолипидни антитела

ВЪВЕДЕНИЕ

Антифосфолипидният синдром (APS) е системно аутоимунно заболяване, засягащо предимно жени на средна възраст между 30 и 40 години, характеризиращо се с наличие на антифосфолипидни антитела (aPL) в плазмата на пациенти със съдова тромбоза и/или патология на бременността [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Пациентите над 50-годишна възраст са по-често мъже, като заболяването се изяснява с инсулти или коронарни сърдечни инциденти [10, 11, 12].

APS се счита за рядко заболяване на съединителната тъкан, като синдром с първичен характер (PAPS) или възникващ в контекста на други аутоимунни заболявания (вторични APS) [1, 6, 13]. Около 1% от всички болни с APS (първичен и вторичен) развиват катастрофален антифосфолипиден синдром (CAPS). Около 50% от случаите на CAPS завършват със смърт [10].

Съдовите лезии се свързват с невъзпалителна васкулопатия [6]. Антифосфолипидите (aPL), използвани като диагностични критерии за APS, включват антикардиолипинови антитела (aCL), антибета-2-гликопротеин I антитела (anti-b2GPI) и лупус антикоагулант (LAC). Единична, двойна или тройна aPL позитивност на пациента се определя като „aPL профил“ (или т.нар. „носител на aPL“) и предсказва началото на макроваскуларна тромбоза [9] във вените и артериите на краката, белите дробове, бъбреците и далака [1, 2]. От страна на белите дробове се наблюдават много, различни манифестации. Най-честите са белодробен тромбемболизъм и белодробен инфаркт. Обикновено те са първата изјава на антифосфоли-

пидния синдром. Рецидивиращият белодробен тромбемболизъм може да доведе до пулмонална хипертония. Тя се развива при около 3% от пациентите с АФС [11, 12].

При бременни APS може да доведе до прееклампсия, спонтанен аборт, забавено интраутеринно развитие и растеж или увреждане на плода, преждевременно/мъртво раждане. Рядко, в тежки случаи, антифосфолипидният синдром може да доведе до увреждане на множество органи за кратко време [1, 2]. Рисковите фактори за образуване на тромби са артериална хипертония, обезитет, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, тютюнопушене, атеросклероза, приемане на противозачатъчни или свързани аутоимунни заболявания [1, 2, 14]. При някои синдромът протича безсимптомно [1]. Около 40% от пациентите със системен лупус еритематозус (SLE) имат положителен тест за антифосфолипидни антитела, но само някои развиват тромботичен инцидент [2]. Поради тази причина антифосфолипидните антитела бяха добавени като критерий в ревизираните класификационни критерии за СЛЕ на EULAR/ACR от 2019 г. [15].

За поставянето на диагнозата антифосфолипиден синдром доскоро се използваша най-често ревизираните през 2006 г. класификационни критерии на Сапоро [10]. Те се делят на две основни групи: клинични критерии и лабораторни критерии. За да се постави диагнозата, е необходимо да се проведат три изследвания за aPL и поне едно трябва да е положително и потвърдено два пъти с интервал от най-малко три месеца [2].

През 2023 г. EULAR/ACR публикува новите класификационни критерии за антифосфолипиден синдром (таблица 1) [16].

Таблица 1. Дефиниции на критериите за класификация на ACR/EULAR антифосфолипиден синдром (APS) 2023 [16]

Клинични критерии
Домейн 1 — Макроваскуларен (венозен тромбоемболизъм)
Венозна тромбоемболия (необяснима по друг начин* и потвърдена чрез подходящо изследване): Включва (но не се ограничава до) белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза на краката/ръцете, спланхична тромбоза, тромбоза на бъбречната вена, церебрална венозна тромбоза и тромбоза/оклузия на вената на ретината.
Домейн 2 — Макроваскуларен (артериална тромбоза)
Артериална тромбоза (необяснена по друг начин* и потвърдена чрез подходящо изследване): Включва (но не се ограничава до) инфаркт на миокарда (тромбоза на коронарна артерия), тромбоза на периферна/спланхична/ретинална артерия, инсулт въз основа на международни дефиниции и инфаркти на други органи (напр. бъбрек, черен дроб или далак) при липса на визуализиран тромб.
Домейн 3 — Микроваскуларен
Подозиран:
Livedo racemosa (чрез физикален преглед): Необясними по друг начин виолетови, „подобни на мрежа“, петна по кожата. Забележка: livedo racemosa с неравномерно, необратимо, начупено и асиметрично постоянно обезцветяване трябва да бъде отбелязано; livedo reticularis с равномерно, обратимо, непрекъснато и симетрично обезцветяване не трябва да се оценява.
Ливедоидни васкулопатични лезии (чрез физикален преглед): Иначе необясними* болезнени папули и еритематозно-виолетови пурпурни плаки, които могат бързо да еволюират в хеморагични везикули или були. Забележка: ако се спуска, може да доведе до болезнени малки язви или мрежести, конфлуирални, геометрични и болезнени язви.
Нефропатия с антифосфолипидни антитела (aPL) (чрез физикален преглед или лабораторни тестове): В противен случай необяснима персистираща: (а) новопоявила се хипертония или влошаване на преди това добре контролирана хипертония; (б) протеинурия $\geq 0,5$ g в проба от 24-часова урина или съотношение протеин:креатинин $\geq 0,5$ mg/mg (50 mg/mmol); (в) остра бъбречна недостатъчност (повишени нива на серумен креатинин над нормалното); или (д) гломерулна микроскопска хематурия.
Белодробна хеморагия (по клинични симптоми и образни изследвания): Респираторни симптоми (напр. диспнея, кашлица, хемоптиза) и необясними по друг начин* белодробни инфилтрати при образна диагностика, предполагащи белодробен кръвоизлив.
Доказан:
Ливедоидна васкулопатия (по патология, след като са налице лезии от ливедоидна васкулопатия, описани по-горе): В противен случай необяснима тромбоза на малките дермални съдове и/или ендотелна пролиферация.
aPL нефропатия (по патология, след като е изпълнена горната дефиниция за aPL нефропатия): (а) Остри бъбречносъдови или гломерулни тромботични микроангиопатични лезии, включително фибринови тромби в артериоли или гломерули без възпалителни клетки или имунни комплекси; и (б) хронични бъбречни съдови или гломерулни лезии, описани като артериални или артериоларни организирани микротромби със или без реканализация, фиброзни и фиброцелуларни (артериални или артериоларни) оклузии, фокална кортикална атрофия със или без тиреоидизация, фиброзна хиперплазия на интимата или хронични/организиранни гломерулни тромби. Забележка: при пациенти със системен лупус еритематозус, aPL нефропатията възниква независимо от лезиите, дължащи се на лупусен нефрит.
Белодробна хеморагия (чрез бронхоалвеоларен лаваж (BAL) или патология, след като е изпълнена горната дефиниция за съмнение за белодробен кръвоизлив): В противен случай необяснимо* прогресивно хеморагично връщане на BAL с аликвоти или натоварени с хемосидерин макрофаги (> 20%), ИЛИ белодробна биопсия, показваща капилярит или микротромбоза.
Заболяване на миокарда (чрез образна диагностика или патология): миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента без обяснение по друг начин с нормална коронарография (миокарден инфаркт с необструктивни коронарни артерии или MINOCA) И аномалии при магнитен резонанс на сърцето (CMRI) според Експертен консенсус на Society for CMRI от 2018 г., включително: (а) късно повишаване на гадолиния или трансмурално, или субендокардиално; (б) T2 аномалии (претеглено изображение или картографиране); или (с) аномалии на перфузия с ЯМР, ИЛИ хистологично чрез тромбоза на малките сърдечни съдове.
Надбъбречен кръвоизлив или микротромбоза (чрез образна диагностика или патология): В противен случай необясним* КТ или ЯМР, показващ кръвоизлив, ИЛИ хистологично чрез тромбоза на надбъбречната (микро)васкуларизация, например надбъбречен плексус, надбъбречна вена.
Домейн 4 — Акушерски
Префетална смърт (преембрионална или ембрионална загуба): необяснима по друг начин* спонтанен аборт преди 10 гестационна седмица от бременността.
Фетална смърт: необяснима по друг начин* загуба на бременност между 10 г.с 0 дни и 15 седмици 6 дни на бременността (ранна смърт на плода) или между 16 седмици 0 дни и 34 седмици 0 дни на бременността. Забележка: ако подробен анализ на феталната морфология или генетична конституция не е извършен или не е наличен, трябва да се използва разумна клинична преценка, най-малко след 4 часа въз основа на прецизна анамнеза и преглед на наличните медицински досиета.
Прееклампсия с тежки характеристики: Прееклампсия, дефинирана като систолно кръвно налягане ≥ 140 mm Hg или диастолно кръвно налягане ≥ 90 mm Hg в 2 случая с интервал от най-малко 4 часа след 20 гестационна седмица при предишна нормотензивна или хипертензивна (хронична*) пациентка И нова поява на едно или повече от следните: (а) протеинурия $\geq 0,3$ mg/mg (30 mg/mmol) в произволна проба от урина или (б) тестова лента за протеин $\geq 2+$, ако количественото измерване не е налично И едно или повече от следните „тежки характеристики“:

Тежко повишаване на кръвното налягане: систолно кръвно налягане ≥ 160 mm Hg или диастолно кръвно налягане ≥ 110 mm Hg 2 пъти през интервал от най-малко 4 часа, докато пациентът е на легло (антихипертензивна терапия може да започне при потвърждаване на тежка хипертония, в случай че критериите за тежко повишаване на кръвното налягане могат да бъдат удовлетворени, без да се чака да изминат 4 часа).
Дисфункция на централната нервна система: новопоявило се главоболие, което не се повлиява от медикаменти и не се обяснява от алтернативна диагноза.
Зрителни смущения.
Белодробен оток.
Нарушена чернодробна функция: Абнормно повишени чернодробни ензими в кръвта (повече от два пъти над горната граница на нормата) или тежка персистираща болка в горния десен квадрант или епигастрална болка, която не се повлиява от лекарства, неотчитана от алтернативна диагноза.
Бъбречна дисфункция: Концентрация на серумния креатинин $> 1,1$ mg/dL или удвояване на концентрацията на серумния креатинин при липса на друго бъбречно заболяване.
Тромбоцитопения: брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9$ /l.
Плацентарна недостатъчност с тежки характеристики: Интраутеринно ограничаване на растежа на плода, дефинирано като биометрия, показваща изчислено фетално тегло под 10-ия персентил за гестационна възраст или постнатално тегло при раждане под 10-ия персентил за гестационна възраст при липса на фетално-неонатални синдроми или свързани генетични заболявания с ограничение на растежа И едно или повече от следните „тежки характеристики“:
Абнормни или несигурни тестове за наблюдение на плода, предполагащи фетална хипоксемия, напр. нереактивен нестрес-тест
Абнормален доплер сигнал, предполагащ фетална хипоксемия, напр. липса на крайния диастолен поток в пъпната артерия.
Тежко интраутеринно ограничение на растежа на плода, предполагано от фетална биометрия, показваща изчислено фетално или постнатално тегло при раждане < 3 -ти персентил за гестационна възраст.
Олигохидрамнион, например индекс на амниотичната течност ≤ 5 cm или най-дълбок вертикален джоб < 2 cm.
Съдова малперфузия на майката при плацентарна хистология, предполагаема от плацентарна тромбоза/инфаркт, неадекватно ремоделиране на спиралните артерии на матката (децидуална васкулопатия), намалени васкулосинцитиални мембрани, увеличени синцитиални възли или децидуално възпаление. Забележка: Съдова малперфузия на майката при плацентарна хистология може да бъде открита в плацентите на aPL-отрицателни пациенти с интраутеринно забавяне на растежа и/или прееклампсия и дори при нормална бременност; следователно тези находки не са специфични за APS.
Домейн 5 – Сърдечни клапи
Удебеляване на клапата (необяснено по друг начин*): Въз основа на ехокардиографските критерии на Световната сърдечна федерация удебеляването на митралната клапа се определя като > 4 mm между възрастта 20–39 години и > 5 mm за тези над 40-годишна възраст и > 3 mm за други клапи за всяка възраст (удебеляването на клапата може да бъде свързано с клапна дисфункция – регургитация или стеноза).
Клапна вегетация (иначе необяснима*): Въз основа на насоките на Американското дружество по ехокардиография клапната вегетация се дефинира като рошави, лобулирани или заоблени маси, обикновено разположени от предсърдната страна на атриовентрикуларните клапи (митрална клапа и трикуспидална клапа) или от вентрикуларната страна на аортната клапа, но може да бъде разположена от всяка страна на всяка клапа (размерът е силно променлив, но обикновено < 1 cm); на ехокардиографията, въпреки „ехо текстурата“ и местоположението на свързаните с aPL вегетации, наподобяващи инфекциозен ендокардит, те могат да изглеждат по-малко аморфни, по-заоблени и да не са свързани с клапна деструкция, за разлика от истинския инфекциозен ендокардит; те могат да бъдат свързани с клапна дисфункция (регургитация или стеноза).
Домейн 6 – Хематология
Тромбоцитопения: необяснима по друг начин*, най-нисък брой на тромбоцитите между 20 и 130×10^9 /l, потвърден с цитонамазка от периферна кръв и чрез повторно изследване.
*Елементите от клиничната област с „еднаква или по-вероятна“ причина не трябва да се оценяват (Забележка: венозен тромбоемболизъм и сърдечно-съдови рискови фактори, необходими за оценяване на Домейни 1 и 2, не са причина за изключване). †Пациентите с хронична хипертония могат да бъдат класифицирани като имащи суперпонирана прееклампсия, ако има внезапно повишаване на изходната хипертония и/или протеинурия след 20 гестационна седмица.
Лабораторни критерии
Домейн 7 — aPL тест чрез функционален анализ, базиран на коагулация
Анализ на лупусен антикоагулант (LAC), извършен и интерпретиран въз основа на насоките на Международното дружество по тромбоза и хемостаза (ISTH), които могат да бъдат обобщени, както следва:
Необходима е процедура от 3 стъпки (скрининг – изследване на смесите – потвърждение) с 2 скринингови тестови системи (разредено време за отрова на усойница на Ръсел и чувствително активирано частично тромбoplastиново време – ниски фосфолипиди и силициев диоксид като активатор), за да се потвърди наличието на LAC. LAC тестът трябва да се счита за положителен, ако поне 1 от 2-те тестови системи дава положителен резултат след всичките 3 стъпки (фосфолипидно-зависима корекция на удължените скринингови тестове).
Резултатите от теста за LAC трябва да се тълкуват с повишено внимание, тъй като могат да възникнат фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати по време на антикоагулация (по този начин тестът за LAC в идеалния случай се извършва при пациенти, които не получават антикоагуланти), като острофазов отговор (напр. остра тромбоза) поради острофазови реактанти (напр. Фактор VIII и C-реактивен протеин), както и при бременност поради повишаване на коагулационните фактори на кръвта.

Пробите от пациенти, приемащи антикоагуланти (антагонисти на витамин К, хепарин, директни перорални антикоагуланти, индиректен инхибитор на фактор Ха), трябва да бъдат отбелязани като положителни или отрицателни при LAC анализа само ако са прегледани/потвърдени от лице с опит в извършването/тъкуването на LAC анализа, например експертен лабораторен персонал.

Домейн 8 — aPL тест чрез анализ, базиран на твърда фаза

Праговете на антикардиолипиново антитяло (aCL) и анти-β2-гликопротеин I антитяло (anti-β2GPI) от умерени (40–79 единици) и високи (≥ 80 единици) трябва да се определят въз основа на стандартизирани резултати от ELISA, а не въз основа на други модалности на тестване като нови автоматизирани платформи с вариации на твърдата фаза (напр. магнитни микрочастици и микросфери) и различни системи за откриване (напр. хемилуминесцентен имуноанализ (CLIA), мултиплексен поточен имуноанализ (MFI) или поточна цитометрия).

Корелацията на числените стойности между умерените/високите прагове на ELISA и автоматизирани платформи варира значително. Например въз основа на оценките на подкомитета LA/aPL на ISTH Scientific and Standardization Committee (SSC) от едно проучване, стойност на IgG aCL ELISA от 40–79 единици съответства на стойност на CLIA от 200–400 единици и MFI от 700–2000. Въпреки че тези данни могат да предоставят бъдещи насоки, понастоящем няма директно приложение и следователно са необходими повече проучвания за валидиране.

Препоръките за поддържане на хомогенност, последователност и сравнимост на клиничните изследвания включват следното: (а) резултатите от аналитичните платформи не трябва да се смесват; (б) в очакване на допълнителни проучвания и официални насоки от подкомитета ISTH SSC LAC/aPL за полуколичествени сравнения на aCL/анти-β2GPI умерени/високи прагове на ELISA и автоматизирани платформи препоръчваме отлагане на използването на автоматизирани платформи за APS класификация; и (с) ако не съществуват други опции освен използването на резултати от автоматизирана платформа за изследване на APS, изследователите трябва да насочат усилията си към идентифициране и валидиране на умерени/високи прагове на тяхната платформа, като я съпоставят с aCL/анти-β2GPI ELISA умерени/високи прагове (тези мерките трябва да бъдат обсъдени в техните методи и подкрепени от официални насоки).

Лечението има за цел да намали риска от образуване на тромби [1, 2]. Първоначално интравенозни или подкожни разреждатели на кръвта са последвани от перорални лекарства като варфарин. Аспирин и клопидогрел също могат да предотвратят повтарящи се тромботични събития. При бременни, за да се избегне рискът от спонтанен аборт, може да се използват хепарин, ниски дози аспирин, кортикостероиди или интравенозен имуноглобулин по време на бременността. Бременни с aPL автоантитела, които никога не са имали тромботични събития или спонтанни аборти, е задължително да получат превантивна терапия [2]. Пациентите, които приемат антикоагуланти в дългосрочен план, подлежат на редовен лекарски контрол и трябва да приложат промени в начина си на живот, като спиране на тютюнопушенето, контрол на телесното тегло и избягване на естрогенна терапия, освен ако не е указано от лекар [2].

Капиляроскопски находки

Капиляроскопията на нокътното ложе (NVC) е изключително полезен, неинвазивен и надежден метод за анализ на микроваскуларни промени при феномен на Рейно и множество ревматични заболявания, както и при оценка на тяхната активност и прогноза [7, 9, 14, 17, 18, 19, 20, 21]. Феноменът на Рейно (RP) е най-честият клиничен аспект на микроваскуларното засягане и е ключова характеристика на няколко системни заболявания, сред които системна склероза

(SSc), смесено заболяване на съединителната тъкан (MCTD), системен лупус еритематозус (SLE), дерматомиозит (DM), полимиозит (PM) и антифосфолипиден синдром (APS) [17, 18, 19, 21]. Между 15 и 20% от пациентите с феномена на Рейно прогресират до системно аутоимунно заболяване. Наличието на автоантитела или капиляроскопски промени е основа за ранната диагностика на APS [3]. Не е добре проучен въпросът дали пациентите с PAPS имат специфични находки при NVC [14], но при пациентите с положителни IgG и IgM антикардиолипинови антитела честотата на капиляроскопските промени е по-голяма в сравнение с контролите [17, 19, 22]. Пероралните антикоагуланти могат да представят объркващ фактор за висока честота на изолирани микрокръвоизливи [9] и поради тази причина е необходимо капиляроскопската оценка да се извърши с повишено внимание при пациенти на такава терапия.

При пациенти с APS са описани промени в дължината на капилярите (при първичен APS) [22] и наличие на симетрични микрохеморагии, което предполага пряко увреждане на съдовия ендотел, предизвикано от антителата [17, 19, 22]. Други, описани промени, са лека дезорганизация на капилярното разположение [13], промяна в дължината и формата на капилярната бримка, гигантски капиляри, разширени бримки и аваскуларни зони при 0-10%, нагънатост и неангиогенеза при 10-30% и микрокръвоизливи при над 50% от случаите [6, 23], разширени капиляри и наличие на „нетипичен нормален“ модел [14]. Ка-

пилярни кръвоизливи често се откриват при пациенти с неврологично засягане на PAPS [14].

Е. Hysa и сътр. оценяват ретроспективно морфологичните микроциркулаторни капиляроскопски промени при голяма група пациенти с феномен на Рейно, вторичен на аутоимунно заболяване на съединителната тъкан (CTD). Анализът включва 1181 пациенти, от които 1065 жени на средна възраст $54,1 \pm 16,2$ и със средна продължителност на заболяването $4,5 \pm 3$ години. Разглежданите CTDs са системна склероза (SSc), недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (UCTD), смесено заболяване на съединителната тъкан (MCTD), дерматомиозит (DM), системен лупус еритематозус (SLE), синдром на Sjogren (SS) и първичен антифосфолипиден синдром (PAPS). При пациентите с APS ($n = 22$, от които 17 са жени, или общо 77,2%) на средна възраст 52 ± 15 г. и продължителност на заболяването $5,4 \pm 3$ г. се наблюдава запазена капилярна плътност (средно 9,5 на линеен милиметър) и липса на гигантски капиляри (само при двама, или при 9% от случаите има гигантски капиляри), но значимо разпространение на дилатации (при 19 пациенти, или 86%), микрокръвоизливи (при 11 пациента, или 50%) и специфични аномалии на капилярната морфология (например разклонения), като проява на неоангиогенеза (при 8 пациенти, или при 36% от случаите). Неспецифични капиляроскопски промени се откриват при 16 пациенти (или 73% от случаите) [4, 7].

Ko-Ming Lin и сътр. наблюдават нагънатост при двама пациенти с APS, както и разширена бримка, микрокръвоизливи и удебеляване на кожата при един пациент [23].

Други автори също съобщават за неспецифични промени (54 от 90 пациенти, или 78%) като микрохеморагии (54%), оток (24%), морфологични аномалии (21%) и микротромбози [22].

По-скорошно проучване [6] потвърди, че морфологията на капилярите е променена при пациенти с APS, но тези промени не могат да се свържат с функционално увреждане или промяна в скоростта на кръвния поток [6, 19, 23].

Vaz и сътр. оценяват микроциркулаторните функционални и морфологични промени при 18 пациенти с PAPS (от които 8 положителни за лупусен антикоагулант и 10 с антикардиолипинови антитела) на средна възраст $30,2 \pm 6,3$ г. и ги сравняват с 13 здрави контроли (средна възраст $34,5 \pm 7,3$). Осем пациенти (44,4%) съобщават за тромбоза (артериална или венозна) и/или загуба на плода. Няма пациенти с проява на феномен

на Рейно. Най-използваният перорален антикоагулант е варфарин (почти 80%) и/или аспирин 100 mg/ден (27,8%). При 14 пациенти с PAPS (77,8%) се наблюдава поне една морфологична промяна в капилярите (апикално навиване, едно кръстосване между бримки с умерено навиване и двойно пресичане между бримките) и значително по-малки капилярни диаметри в сравнение с контролите. Само при един пациент са наблюдавани храстовидни капиляри или единично прекръстосване на капилярната бримка. Не са наблюдавани кръвоизливи или хемосидеринови отлагания при нито един от изследваните субекти [6].

Aslanidis и сътр. изследват 149 пациенти (85,2% жени на средна възраст $49,28 \pm 14,31$) с ревматично заболяване, капиляроскопски микрохеморагии и антикардиолипин (α CL) и анти-бета-2-гликопротеин 1 (анти- β 2GP1) антитела. Пациентите със склеродермия са били изключени от анализа. От изследваните пациенти 12,8% са били с първичен APS и 17,69% – с вторичен APS (общо 19 жени с APS). Положителният профил на аутоантитела впоследствие се свързва с артериална и венозна тромбоза, по-значима за тип IgG1 за тип IgM. При трима пациенти с клинична анамнеза за тромбоза капиляроскопският модел предполага антифосфолипиден синдром, но многократното изследване на антифосфолипидни аутоантитела е серонегативно [5, 8].

Wu и сътр. изследват 67 пациенти с различни ревматични заболявания, от които 2 пациенти (един мъж на 38 г. и една жена на 35 г.) с APS и проява на феномен на Рейно. И в двата случая са докладвани неспецифични капиляроскопски промени [21].

Друг авторски колектив (Rodriguez-Reyna и сътр.) изследва капиляроскопските находки при 32 пациенти с PAPS и 17 здрави контроли. Пациентите с PAPS са имали по-висока честота на поне 1 абнормна находка (78 срещу 12% за здравите контроли) и на разширени капиляри (69% и нито една такава находка при контролите) и по-ниска честота на модела на „перфектно нормално“ (12 срещу 59%). Осем пациенти (25%) показват промени, съвместими с „ранния“ модел на SSc (< 4 разширени капиляри/mm, < 4 кръвоизлива/mm, запазена архитектура и липса на аваскуларни зони). При пациенти с PAPS капилярните кръвоизливи са свързани с неврологични прояви и с хипертония (75 срещу 14% за контролите), докато промените, съвместими с „ранния“ модел, не са свързани с нито една клинична или серологична променлива [14].

Италианско ретроспективно проучване оценява капиляроскопските промени при 18 пациенти (13 жени и 5 мъже на средна възраст $50 \pm 13,8$ години) с APS, 24 „aPL носители“ без симптоми (средна възраст $46,4 \pm 16,4$ години, 23 жени и 1 мъж) и 18 контролни пациенти (8 жени и 10 мъже, на средна възраст $74 \pm 12,5$ години) на перорална антикоагулантна терапия (варфарин) за неимунологични показания (напр. сърдечно-съдови инциденти). Неспецифични капиляроскопски аномалии се откриват и в трите кохорти: при 15 пациенти с APS, при 16 „aPL носители“ и при 11 в CTR групата. Пациентите с APS са показали повишена честота на неспецифични аномалии (разширени капиляри) и микрокръвоизливи (и по-специално „подобен на гребен“ модел кръвоизливи, т.е. паралелни кръвоизливи) в сравнение с „носителите на aPL“ и CTR групата. По-ниска капилярна плътност е открита само при един пациент с APS. Не е открита значителна корелация между имунологичния профил и неспецифичните капиляроскопски аномалии (по-специално микрохеморагии, „гребеновидни“ кръвоизливи, капиляри с необичайна форма, капилярна плътност). Авторите предполагат, че „подобният на гребен“ модел на микрохеморагиите може да бъде конкретен NVC маркер при пациенти с APS [9].

Най-честият капиляроскопски модел при APS се характеризира с неспецифични промени [4, 13, 17, 19, 21, 22, 23], въпреки че едно проучване [24] не разкрива подобен капиляроскопски модел при пациенти с антикардиолипинови антитела [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феноменът на Рейно е най-честият клиничен аспект на микроваскуларното засяга-

не и е ключова характеристика на множество заболявания на съединителната тъкан, сред които и APS. Наличието на антифосфолипидни антитела или капиляроскопски промени са основни за ранната диагностика на APS. Капиляроскопските находки при пациентите с APS са обект на допълнителни изследвания, но редица автори установяват по-голяма честота на промените в сравнение със здрави контроли (в дължината и морфологията на капилярите и на капилярната бримка, дезорганизация на микроваскуларния ход, наличие на микрохеморагии, аваскуларни зони и неоангиогенеза) и говорят за „нетипичен нормален“ капиляроскопски модел или „неспецифични капиляроскопски промени“. Други автори не разкриват подобен капиляроскопски модел при пациенти с антикардиолипинови антитела. Интересно е и становището, че „подобният на гребен“ модел хеморагии може да бъде конкретен NVC маркер при пациенти с APS, независимо от съпътстващата антикоагулантна терапия, която може да бъде объркващ фактор за високата честота на изолирани микрокръвоизливи при някои пациенти. Необходими са допълнителни изследвания на по-големи кохорти пациенти, за да се потвърдят или отхвърлят тези хипотези и за да се характеризират допълнително аномалните находки на NVC при пациенти с APS. Въпреки това капиляроскопията остава ценен диагностичен инструмент при диференциалната диагноза на множество заболявания на съединителната тъкан (протичащи със или без феномен на Рейно), както и при подпомагането на диагнозата на антифосфолипидния синдром, тъй като са докладвани случаи на серонегативни (по отношение на антифосфолипидните антитела) пациенти с клинични прояви на APS.