

КАПИЛЯРОСКОПСКА КАРТИНА ПРИ ПЪРВИЧЕН ФЕНОМЕН НА RAYNAUD – ЛИПСВАТ ЛИ ПРОМЕНИ?

С. Ламбова^{1,2}, Н. Стоилов^{3,4}, В. Бояджиева^{3,4}

¹Катедра по пропедевтика на вътрешните болести "Проф. д-р Антон Митов", Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив

²Отделение по ревматология, МБАЛ "Свети Мина" – Пловдив

³Катедра по ревматология, Медицински факултет, Медицински университет – София

⁴Клиника по ревматология, УМБАЛ "Свети Иван Рилски" – София

Резюме. Феноменът на Raynaud (ФР) е често срещан клиничен синдром в ревматологията. Представява клинична изява на рецидивиращ обратим вазоспазм на малките периферни артерии и артериоли, провокиран от експозиция на студ и емоционален стрес. ФР се класифицира в две основни категории – първичен ФР, при липса на подлежаща патология, и вторичен ФР, който е в контекста на друго заболяване. Разграничаването на първичен от вторичен ФР е изключително важно в клиничната практика, тъй като за пациентите с първичен ФР е отличително доброкачественото протичане, докато при тези с вторичен ФР се изисква допълнително диференциране за поставяне на точна диагноза и избор на лечение. Диагнозата ФР е клинична и някои характеристики в протичането служат за разграничаване на първичните от вторичните форми, в т.ч. тежест на атациите на вазоспазм, засягане на палеца, поява на дигитални улцерации или некрози. Прецизната диференциална диагноза между първичен и вторичен ФР обаче изисква лабораторна оценка, включително имунологични изследвания и провеждане на капиляроскопия на нокътна гънка. При първичния ФР патологичните промени в микроциркулация с недостатъчна аклиматизация преди капиляроскопското изследване могат да доведат до визуализация на капиляри, подобни на запетая, зърнист кръвоток, при което капилярната морфология не може да бъде прецизно анализирана и зоните с компрометирана перфузия могат да бъдат погрешно интерпретирани като аваскуларни. За да се избегнат грешки, свързани с периодични промени в кръвотока, кожаната температура трябва да бъде нормална по време на капиляроскопското изследване. Нашият опит и настоящите литературни данни сочат, че при капиляроскопия на нокътна гънка при пациенти с първичен ФР диагнозата се потвърждава в цялостен контекст при липса на капиляроскопски данни за микроангиопатия. От друга страна, често се установяват минимални микроваскуларни промени, особено дилатирани капиляри, което може да е свързано с променен съдов тонус като последица от повтарящите се пристъпи на вазоспазм. В редки случаи може да се наблюдава склеродермен тип микроангиопатия (гигантски капиляри, аваскуларни зони, неоангиогенеза в комбинация с деваскуларизация и нарушение в подреждането) при пациенти, при които клиничните, лабораторните и имунологичните находки са в подкрепа на диагнозата първичен ФР. Тези случаи следва да бъдат означени като „суспектен вторичен ФР“ и изискват регулярно проследяване.

Ключови думи: първичен феномен на Raynaud, капиляроскопия

ВЪВЕДЕНИЕ

Феноменът на Raynaud (ФР) представлява клинична изява на рецидивиращ обратим вазоспазм на малките периферни артерии и артериоли, провокиран от експозиция на студ и емоционален стрес. Най-често се засягат пръстите на ръцете и стъпалата, но в някои случаи могат да бъдат засегнати и други акрални части, в т.ч. ушни миди, нос, устни. ФР се характеризира с фазово протичане (три- или двуфазен ФР) с из-

ява на побеляване по време на началния стадий на исхемия, последвано от цианоза и накрая хиперемия, когато перфузията се възстанови. Характерна особеност на ФР, която го отличава от другите периферни съдови синдроми, протичащи с исхемия, е наблюдаваната ясна демаркационна линия между засегнатите и незасегнатите зони по време на пристъпите на вазоспазм. Диагнозата ФР е клинична и се основава на директното наблюдение на две от трите фази на синдрома (побеляване, цианоза и хиперемия на акралните

части – най-често на пръстите, главно при студова експозиция [1]. Може да се направят фотоси на ръцете по време на пристъп на вазоспазъм и да се използват за потвърждаване на анамнезата [2].

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ФЕНОМЕНА НА RAYNAUD

ФР се класифицира в две основни категории – първичен, при липса на подлежаща патология, и вторичен, който е в контекста на друго заболяване. При пациентите с първичен ФР се забелязват по-ранна изява на симптомите (под 30-годишна възраст), доброкачествено протичане, по-леки прояви по отношение на честота и тежест на пристъпите на вазоспазъм, липса на дигитални улцерации, а палците не са ангажирани.

От друга страна, ФР често е първи симптом при системни заболявания на съединителната тъкан. Диференциалната диагноза на вторичния ФР включва широк спектър от ревматични и други неревматични заболявания. Сред ревматичните заболявания ФР е с най-висока честота при прогресивна системна склероза (95% от пациентите). ФР се наблюдава и при други ревматични заболявания като недиференцирано заболяване на съединителната тъкан, синдроми на припокриване, системен лупус еритематозус, дерматомиозит/полимиозит, синдром на Sjögren, ревматоиден артрит [3]. Вторичният ФР при ревматични заболявания се характеризира с по-късно начало (над 30-годишна възраст), по-тежко протичане с развитие на дигитални улцерации или некрози, засягане на палеца [4, 5, 6]. Разграничаването на първичен от вторичен ФР е от изключителна важност в клиничната практика, тъй като пациентите с първичен ФР са с доброкачествено протичане, докато тези с вторичен ФР изискват допълнителна диференциална диагноза за поставяне на точна диагноза и избор на лечение.

Диагнозата ФР е клинична и някои характеристики в протичането служат за разграничаване на първичните от вторичните форми, в т.ч. тежест на пристъпите на вазоспазъм, засягане на палеца, поява на дигитални улцерации или некрози. Прецизната диференциална диагноза между първичен и вторичен ФР обаче изисква лабораторна оценка, включително имунологични изследвания и провеждане на капиляроскопия на нокътна гънка. При прогресивна системна склероза характерни за капиляроскопската картина са гигантските капиляри, микрохеморагиите, аваскуларните зони, неангиогенезата (склеро-

дермен тип капиляроскопска картина) [7, 8, 9, 10]. Поради високата честота при пациенти с ПСС, патологичната капиляроскопска картина е включена в настоящите класификационни критерии на заболяването [11]. Подобни капиляроскопски промени могат да се наблюдават и при други ревматични заболявания, в т.ч. смесено заболяване на съединителната тъкан, недиференцирано заболяване на съединителната тъкан, синдроми на припокриване, дерматомиозит [7, 8, 9], както и при пациенти със системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит, включително при липса на данни за припокриване с прогресивна системна склероза, и се означават като склеродермо-подобен тип капиляроскопска картина [12, 13, 14, 15, 16]. Сигурните капиляроскопски признаци за микроангиопатия, които се откриват при склеродермния и склеродермо-подобния тип капиляроскопска картина са наличието на гигантски капиляри, деваскуларизация [17, 18], неангиогенеза в комбинация с аваскуларни зони и нарушение в подреждането [18, 19].

Капиляроскопията на нокътна гънка е ключов инструментален метод за наблюдение на пациенти със симптоми на ФР поради високата прогностична стойност на патологичната капиляроскопска картина за бъдещо развитие на системно заболяване на съединителната тъкан. Смята се, че появата на патологична капиляроскопска картина има най-висока предсказваща стойност от 47% за конверсия на първичния във вторичен ФР при системни заболявания на съединителната тъкан, която е по-висока от положителната предсказваща стойност на положителната проба за антинуклеарни автоантитела – АНА (30%). При наличието на патологична капиляроскопска картина в комбинация с положителен тест за АНА и ревматоиден фактор, прогностичната стойност нараства на 55% [20].

Количествени референтни стойности за капиляроскопските параметри са предложени от Schmidt и сътр. (1997). Като дилатирани се дефинират капиляри с диаметър на артериалното рамо над 15 μm и на венозното рамо над 20 μm . Гигантски капилярни бримки са тези, при които е налице капилярен диаметър над 50 μm . Капилярната плътност варира в норма между 7 и 16 капиляра за милиметър (mm) [21].

ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ПЪРВИЧНИЯ ФЕНОМЕН НА RAYNAUD

Нормалната капиляроскопска картина е включена като диагностичен критерий за първичен

ФР в критериите на Le Roy и Medsger (1992) [22] и Maverakis и сътр. (2014) [23]. В новите критерии на Maverakis и колектив като нормална капиляроскопска картина [23] се определят наблюдаваните находки при 100 здрави лица от Ingegnoli и сътр. (2013), които включват клъстери 1 и 2, определени като „нормална“ и „абсолютно нормална“ капиляроскопска находка [24]. По този начин в процеса на приемане на критерии за първичен ФР е използвана дефиниция за нормална капиляроскопска находка при здрави лица, а не данните от проучванията относно микроваскуларната находка при пациенти с първичен ФР. Ingegnoli и съавт. дефинират двата клъстера по следния начин: клъстер 1 („нормална“ находка) – при наличие основно от 2 до 5 капилярни бримки с форма на буквата U и ≤ 2 нагънати капиляра за mm, клъстер 2 („абсолютно нормална“ находка) – при наблюдение на ≥ 5 капиляра с формата на буквата U/mm. При по-голямата част от изследваните здрави лица авторите установяват следните средни стойности на капилярни параметри – 207 μm дължина на капилярите, капилярна плътност 7 капиляра/mm, външен диаметър 39 μm , вътрешен диаметър 17 μm , диаметър на апикалната част 17 μm . Следва да се отбележи, че в проучването са измерени външен и вътрешен диаметър на капилярите, но не и диаметър на артериалното и венозното рамо. Външният диаметър отразява диаметъра на цялата бримка, а вътрешният диаметър – разстоянието между капилярните рамена [24].

Капиляроскопска находка при първичен феномен на RAYNAUD

Значение на аклиматизацията и капиляроскопската находка по време на пристъп на вазоспазъм

По време на капиляроскопско изследване се визуализира колоната от червени кръвни клетки, циркулиращи в капилярите. Капиляроскопското изследване по време на пристъп на вазоспазъм или в случаи на недостатъчно кръвоснабдяване на пръстите при пациенти с първичен ФР може да доведе до визуализация на капиляри с форма, подобна на запетая, по-къси капиляри, зърнист кръвоток, при което тяхната морфология не може да бъде прецизно анализирана. Нещо повече, зони с компрометирана перфузия може погрешно да бъдат интерпретирани като аваскуларни [18]. Поради това важно изискване е аклиматизацията на пациентите преди капиляроскоп-

ско изследване в помещение със стандартна температура около 20-22°C.

Капиляроскопски параметри при пациенти с първичен ФР – има ли промяна в капилярния диаметър?

Литературните данни относно капиляроскопски находки при първичен ФР са оскъдни, особено по-нови проучвания със съвременни устройства, които позволяват и количествено измерване на капилярните диаметри [25-30].

Mannarino и сътр. (1994) изследват капиляроскопските находки при 44 пациенти с първичен ФР с измерване на броя и дължината на капилярните бримки, без данни за капилярните диаметри. Установени са три типа капиляроскопски находки: а) нормална находка с капилярна плътност 10-12 капиляра/mm, дължина на капиляра в диапазона от 200 до 250 микрона; без нагъване, разклонения, микрохеморагии или перикапилярен оток (48%, 21/44); б) гранични промени с нормален брой по-къси капиляри (дължина < 150 микрона), леко увеличение на нагъването, тирбушоновидни капиляри (34%, 21/44); в) патологични промени с промени в подреждането, намален брой капиляри (< 9 за mm), разклонения, перикапилярен оток, микрохеморагии (18%, 8/44). При 2 (4.5%) пациенти от третата група промените са били по-изразени със средна капилярна плътност под 6 капиляра за mm, с наличие на обширни аваскуларни зони, мегакапиляри и промените са означени като „склеродермен“ тип [26].

Няколко проучвания установяват наличие на по-широки капилярни диаметри при първичен ФР в сравнение със здрави лица [27-31]. Bukhari и сътр. (1996) съобщават за значително по-големи диаметри на артериалното, венозното рамо и апикалната част при първичен ФР в сравнение със здрави доброволци [27]. В по-късно проучване на Bukhari и съавт. (2000) при 15 пациенти с първичен ФР с количествен анализ са установени по-широки диаметри на артериалното, венозното рамо и апикалната бримка спрямо контролите, но разликата не е статистически значима [28]. Anderson и сътр. (2005) изследват 21 пациенти с първичен ФР с количествен анализ на капиляроскопските изображения. Диаметрите на артериалното рамо и апикалната бримка са били значително по-широки в сравнение със здрави доброволци, докато диаметрите на венозното рамо също са по-големи, но разликата не е статистически значима [29].

В собствено проучване установихме, че средните стойности на диаметъра на артериалното рамо при пациенти с първичен ФР са 0.018 ± 0.004 mm, а средният диаметър на венозното рамо е 0.026 ± 0.006 mm. И двата диаметъра бяха значително по-широки в сравнение със съответните стойности при здрави контроли ($p < 0.005$). Тези резултати сочат наличие на леко разширение на капилярите както на артериалното, така и на венозното рамо при повечето пациенти с първичен ФР. Промените се откриват лесно с помощта на софтуерната програма за количествен анализ [30]. Нашият опит и наличните литературни данни показват, че диагностична находка при капиляроскопско изследване на пациенти с първичен ФР е липсата на капиляроскопски данни за микроангиопатия, а не пълната липса на капиляроскопски промени. Дилатирането на капилярите при пациенти с първичен ФР може да бъде резултат от продължителна изява на повтарящи се пристъпи на вазоспазъм, които водят до промяна в съдовия тонус.

Капилярна плътност при първичен феномен на Raynaud

При пациенти с първичен ФР не се установява деваскуларизация [28-31]. В ново проучване на Brunner-Ziegler и сътр. (2024) средната плътност на капилярите е значително по-ниска при 120 пациенти с първичен ФР (средна продължителност на оплакванията 60 месеца) в сравнение със здрави контроли (7.65 при първичен ФР, 7.95 при здрави контроли, $p = 0.009$). В допълнение, при оценка на капилярната плътност като категорийна променлива, с наличие или липса на капилярна плътност под нормалната стойност от 7 капиляра/mm, намалена капилярна плътност също е намерена по-често при пациенти с първичен ФР (25/120, 20.8%) в сравнение със здрави лица (6/125, 4.8%; $p = 0.001$). Въпреки това при пациентите с първичен ФР не са открити аваскуларни зони [31]. В собствено проучване откриваме, че средната капилярна плътност при пациенти с първичен ФР е 8.86 ± 1.10 капиляра/mm (диапазон 7-11 капиляра/mm), която бе значително по-ниска от тази при здрави доброволци (10.34 ± 0.59 капиляра/mm), ($p < 0.005$). Въпреки това аваскуларни зони и капилярна плътност под 7 капиляра/mm не бяха наблюдавани при пациенти с първичен ФР с изключение на един случай с патологична капиляроскопска картина [30, 32].

Патологична капиляроскопска картина при първичен феномен на Raynaud

В някои случаи, при които клиничните и лабораторните находки са в подкрепа на диагностичата първичен ФР, може да се наблюдава патологична капиляроскопска картина с признаци за микроангиопатия, в т.ч. гигантски капиляри и аваскуларни зони. В собствено проучване патологична капиляроскопска картина е наблюдавана при един случай (3.2%) с много голяма давност на ФР (51 години). Продължителността на повтарящи се пристъпи на вазоспазъм може да обясни появата на морфологични капиляроскопски промени или да се отнася до предклиничен стадий на системно заболяване на съединителната тъкан [30]. Следователно в такива случаи следва да се провежда прецизно проследяване с редовен клиничен, лабораторен, включително имунологичен контрол. Склеродермен тип капиляроскопска картина е наблюдаван при 12.9% (24/186) от случаите с първичен ФР от Nagy и Cziráj (2002) [25] и в 4.5% (2/44) от изследваните болни в проучването на Mannarino и сътр. (1994). Mannarino и съавт. предлагат тази категория пациенти, при които диагнозата е първичен ФР на базата на клиничните и лабораторни данни, но имат патологична капиляроскопска картина, да се означават като съмнителни случаи предвид високата предсказваща стойност на патологичните капиляроскопски промени за развитието на системно заболяване на съединителната тъкан [26]. Следователно в редки случаи може да се наблюдава склеродермен тип микроангиопатия при пациенти, при които окончателната диагноза е „първичен ФР“. Те трябва да бъдат означени като „суспектен вторичен ФР“ поради високата предсказваща стойност на патологичната капиляроскопска картина за развитие на системно заболяване на съединителната тъкан и следва да са обект на редовно, прецизно проследяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При първичния ФР патологичната микроциркулация с недостатъчна аклиматизация преди капиляроскопското изследване може да доведе до визуализация на капиляри с форма на запетая, къси капилярни бримки и зърнист кръвоток, при което тяхната морфология не може да бъде детайлно анализирана и зоните с компрометирана перфузия могат да бъдат погрешно интерпретирани като аваскуларни. Температурата на кожата трябва да бъде нор-

мална по време на капиляроскопското изследване, за да се избегнат грешки, свързани с периодични промени в кръвотока. Нашият опит и актуалните литературни данни сочат, че диагностична за първичен ФР при капиляроскопско изследване е липсата на капиляроскопски признаци за микроангиопатия. От друга страна, минимални микроваскуларни промени с наличие на дилатирани капиляри са честа находка, която може да е свързана с променен съдов тонус като последица от повтарящи се пристъпи на вазоспазм. Бъдещи по-големи проучвания, които сравняват капиляроскопски-

те находки при пациенти с първичен ФР с различна давност и тежестта на симптомите, биха изяснили въпроса за влиянието на клиничната тежест и продължителността на ФР върху капиляроскопската находка. При наблюдение на капиляроскопски признаци за микроангиопатия (гигантски капиляри, аваскуларни зони, неоангиогенеза в комбинация с деваскуларизация и нарушение в подреждането) при пациенти, при които клиничните и лабораторните находки са в подкрепа на диагнозата първичен ФР, случаите се определят като "суспектен вторичен ФР" и следва да са обект на редовно проследяване.