КАПИЛЯРОСКОПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕКСПОЗИЦИЯ НА РИСКОВИ ФАКТОРИ В РАБОТНАТА СРЕДА И РЕВМАТИЧНИ БОЛЕСТИ

Ж. Дончева-Дилова[1], Т. Кунева[1], С. Емин[2], Д. Пенчева[2], Н. Стоилов[2], В. Бояджиева[2]

[1]Катедра по професионални болести, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски", Медицински университет – София, България
[2]Катедра по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски", Медицински университет – София, България

Резюме. *Капиляроскопията е неинвазивен метод за оценка на микроциркулацията, който предоставя важна информация за състоянието на капилярите и перикапилярното пространство. Методът е ценен за диагностицирането и мониторинга на различни заболявания, с прояви на феномен на Рейно (RP), като системни заболявания на съединителната тъкан, диабет, хипертония, професионални болести и други състояния, които водят до нарушения в микроциркулацията. Изключително важно място заема при ранната диагностика и прогнозата на тези заболявания, като помага да се открият както функционални, така и структурни промени в капилярната мрежа, дори в случаи при отсъствие на множество характерни клинични симптоми. Феноменът на Рейно е заболяване, което се характеризира с обратими пристъпи на вазоспазъм, водещи до нарушено периферно кръвообращение. Той може да бъде първичен (идиопатичен) или вторичен (свързан с други заболявания). Капиляроскопията е златен стандарт в ревматологичната практика за отдиференцирането на първичния от вторичния феномен на Рейно и от 2013 г. е включен в класификационните критерии на EULAR/ACR за системна склероза (SSc). При първичния RP се наблюдават функционални нарушения на капилярите, без структурни изменения, докато при вторичния, който е свързан със системни, общи или професионални заболявания, води до различни структурни промени с характерни признаци на микроангиопатия. Методът има не само диагностична, но и прогностична стойност при системна склероза, лупус еритематозус, дерматомиозит и др. Наблюдават се специфични капиляроскопски модели – „склеродермен" и „склеродермоподобен", както могат да бъдат установени и неспецифични промени в ранните етапи на болестта. През последните години зачестиха публикациите, съобщаващи данни за различни капиляроскопски находки при пациенти с вибрационна болест. Тя е специфично професионално заболяване, причинено от продължително излагане на вибрации, което води до микроциркулационни и периферни нервни увреждания, включително феномен на Рейно. Проучванията показват, че капиляроскопията предоставя важна информация за състоянието на микроциркулацията при пациенти с професионално индуцирана микроангиопатия и по-конкретно при експозиция на вибрации от локален и общ характер. Методът може да бъде използван за диагностика и мониторинг на тези заболявания, като помага да се открият абнормни капиляроскопски находки, включващи удължени капиляри, хеморагии и аваскуларни зони. Капиляроскопията, като неинвазивен метод, е ефективна за диагностика и проследяване на прогресията на заболяванията и може да бъде използвана в комбинация с други функционални изследвания за по-добра оценка на състоянието на пациента.*

Ключови думи: *капиляроскопия, професионални болести, ревматични болести*

Въведение

Капиляроскопията на нокътната гънка (NFC) е неинвазивен метод, включен в класификационните критерии на EULAR/ACR от 2013 г. за системна склероза, и е „златен стандарт" в ревматологичната практика за отдиференциране на първичен от вторичен феномен на Рейно (RP). Феноменът на Рейно (RP) е съдов клиничен синдром, който се характеризира с вазоконстрикция вследствие на съдова експозиция или състояния на тревожност и стрес. Все още оскъдни и недобре дефинирани са капиляроскопските промени, които се развиват вследствие на рисковите фактори на работната среда (студова експозиция, вибрации, токсични вещества). Интерес представлява микроангиопатията при „професионално обусловен феномен на Raynaud". При пациенти с вибрационна болест (ВБ) са докладвани дистонии с наблюдение на спастични/дилатирани/прекръстосани капиляри, аневризмални разширения, перикапилярен оток, хеморагии,

аваскуларни зони, намален брой капиляри. Към момента липсват достатъчно данни за капиляроскопските промени при ВБ, но през последните години се изказва предположение, че липсата на гигантски капиляри, изглежда, отдиференцира микроангиопатията при професионална експозиция от „склеродермоподобния“ модел в ревматологичната практика. Необходими са допълнителни проучвания в тази насока.

Методи

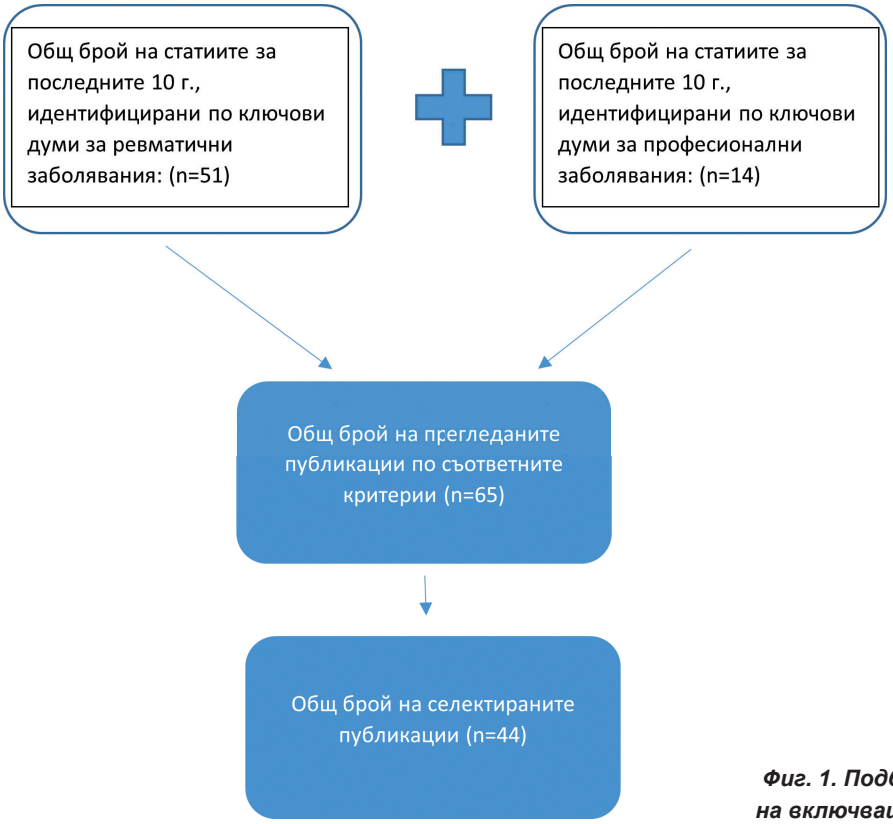
Прегледани бяха публикациите в световните бази данни: PubMed, Scopus, Google scolar и бяха селектирани тези, които отговарят на зададените критерии по ключови думи: феномен на Рейно, капиляроскопия, вибрационна болест, професионални болести, системна склероза, ревматични болести. Бяха селектирани 65 публикации, от които бяха изключени 21, поради липса на пълен текст или несъответствие с включващите критерии. На фиг. 1 е представена селекцията на публикациите.

Капиляроскопията: значение и приложение в диагностиката на микроциркулационни нарушения

Капиляроскопията е доказан, бърз, достъпен, безопасен, надежден и неинвазивен метод за качествена и количествена оценка на кожната микроциркулация, който предоставя ценна информация за състоянието на капилярите и перикапилярното пространство [4, 7, 8]. Методът се използва за диагностициране на редица заболявания, включително феномена на Рейно (RP), болести на съединителната тъкан (склеродермия, системен лупус еритематозус, дерматомиозит), захарен диабет, артериална хипертония, полиневропатии и вибрационна болест [2, 3, 4, 7, 8, 14, 29, 31, 32, 36]. Капиляроскопията играе важна роля не само в ранната диагностика, но и в прогнозирането на тези заболявания, като предоставя данни за функционални и структурни промени в капилярната мрежа [2, 4, 7, 8, 14, 29].

Изследване на капилярите: техника и условия

За изследване на капилярите се използват дигитални видеокапиляроскопи с увеличение от 50x до 1000x, като най-често в клиничната практика се използва увеличение от 200x [8, 29]. Процедурата се извършва на епонихиума на пръстите II-V на ръцете при стайна температура от 21-24°C, след като пациентът бъде аклиматизиран в продължение на 15-20 минути. Видимостта на капилярите се подобрява чрез използване на имерсионно масло [2, 4, 8, 14, 32]. Важно е пациентът да не е провеждал козметични процедури



Фиг. 1. Подбор на публикациите въз основа на включващите и изключващите критерии

(маникюр) през последните 15-30 дни, както и да не е консумирал кафе или тютюн преди изследването, тъй като тези фактори могат да доведат до фалшиво положителни резултати [2, 4, 8].

Рейно феномен: първичен срещу вторичен

Феноменът на Рейно (RP) е често срещано патологично състояние, характеризиращо се с нарушено периферно кръвообращение, при което пристъпите на вазоспастична исхемия са обратими [4, 5, 8, 11, 12, 16, 23, 31, 34, 36, 44]. Това състояние се разделя на първичен (идиопатичен) и вторичен феномен на Рейно. Първичният феномен засяга предимно млади жени и има благоприятна прогноза, докато вторичният феномен се свързва с други заболявания като склеродермия, системен лупус еритематозус, дерматомиозит и вибрационна болест [4, 5, 8, 9, 11, 12, 16, 31, 34, 36, 44]. Етиологични фактори, които провокират феномена, включват студова експозиция, стрес, медикаменти (бета-блокери, винбластин, амфетамин и др.), тютюнопушене, вибрации, фамилна обремененост, както и съществуващи съединителнотъканни и артериални заболявания [8, 31, 34, 36].

В патогенезата на RP водеща роля играят съдовите нарушения – структурни и функционални (дефекти в ендотела), неврогенни смущения (нарушен баланс между вазоконстрикция и вазодилатация), както и вътресъдовите аномалии, особено при пациенти със склеродермия [8, 31].

Клиничната картина на феномена на Рейно се характеризира с трифазни промени в цвета на пръстите на ръцете (по-рядко на краката), предизвикани от вазоспазъм. Първоначално се наблюдава побеляване на дисталните фаланги на пръстите (вазоконстриктивна фаза), последвано от цианоза (поради тъканна хипоксия) и накрая постисхемичен еритем при затопляне (фаза на реперфузия) [4, 5, 8, 9, 11, 12, 31, 44]. От намаленото кръвоснабдяване и последващото възстановяване на кръвотока могат да се появят мравучкане, изтръпване, несръчност, пареща болка, оток и други симптоми [5, 8, 12, 34] .

Феномен на Рейно и капиляроскопия

Капиляроскопията е ценен диагностичен метод за отдиференциране на първичен от вторичен феномен на Рейно [2, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 29, 31, 36]. Около 20% от пациентите с първичен феномен на Рейно развиват вторичен в рамките на 10 години [8, 11, 14]. Капиляроскопските находки при феномена на Рейно се класифицират в няколко основни типа:

1. **Тип „феномен на Рейно“** – при този тип се наблюдава нормален брой правилно подредени капиляри с различна по степен спастичност и/или дилатация (функционални нарушения). Липсват структурни промени в капилярите, като разреждане, хеморагии и тромбози. Този тип е характерен за първичния феномен на Рейно [8, 31, 36].

2. **Склеродермен тип** – наблюдава се при над 95% от пациентите със системна склероза [4, 8] и включва комбинация от дилатиране на трите сегмента на капилярните бримки, загуба на капиляри, дезорганизация на капилярната мрежа и множество разклонени и нагънати капиляри. При него се наблюдават хеморагии, аваскуларни зони и неоангиогенеза. Cutulo и сътр. дават много точно определение за различните склеродермни типове капиляроскопска картина (т.нар. ранен, активен и късен тип). Картината е патогномонична за системна склероза [4, 7, 8, 14, 32]. Характеризира се с намален брой капиляри, неправилно подредени, с огнищно разреждане, аваскуларни зони, наличието на гигантски и дилатирани капиляри, хеморагии и/или тромбози, екстравазати и неоангиогенеза. Уголемените капилярни бримки са най-характерната и най-ранната проява на вторичен феномен на Рейно при колагенози [1, 4, 7, 8, 14, 27, 31, 32, 36].

3. **Склеродермоподобен тип** – включва компоненти на "склеродермен тип", но с различия в разпределението, формата, броя и размера на капилярите. Наблюдават се полиморфни мегакапиляри (разклонени, храстовидни, дървовидни, тирбушоновидни, прекръстосани, криволичещи, нагънати, разклонени, удължени, извити, дилатирани), хеморагии, ектазии, аваскуларни зони, sludge феномен [7, 8, 14, 30, 36]. Промените са характерни за дерматомиозит, смесена съединителнотъканна болест, недиференцирана съединителнотъканна болест, както и за системен лупус еритематозус. При лупус еритематозус също така могат да се наблюдават тирбушоновидни капиляри с абнормна морфология и хеморагии [6, 8, 14]. При пациенти с антифосфолипиден синдром (APS) се наблюдава „подобен на гребен“ модел хеморагии [7].

Стойнева изследва чрез капиляроскопия 95 болни с феномен на Рейно (35 с първичен и 60 с вторичен). Причина за вторичния ФР при 35 от тях е системната склероза, а при 25 – системен лупус еритематозус. При изследването са установени различни функционални и/или структурни промени в морфологията на капилярите. При болни с първичен феномен на Рейно се установява изразен спазъм на капилярните бримки [36].

Капиляроскопията в ревматологичната практика

При пациенти със склеродермия капиляроскопията показва специфичен шаблон, наречен „склеродермен тип“. Това включва дилатиране на капилярните бримки (артериален, междинен и венозен сегмент), наличието на гигантски капиляри, загуба на капиляри, дезорганизация на капилярната мрежа и множество разклонени и нагънати капиляри, хеморагии и аваскуларни зони. Тези находки са характерни за системната склероза и се използват като един от критериите на Европейската лига срещу ревматизма (EULAR) за ранна диагностика на това заболяване [2, 4, 6, 7, 8, 14, 30, 32, 36]. Подобни находки се наблюдават и при други съединителнотъканни заболявания, включително системен лупус еритематозус и дерматомиозит, като тези аномалии се наричат „склеродермоподобен тип“ [2, 4, 6, 7, 8, 14, 36].

Микроциркулационни нарушения при вибрационна болест

Вибрационната болест е специфично професионално заболяване, причинено от хронично излагане на комбинирани неблагоприятни производствени фактори – общи и локални вибрации, обратен удар на инструмента, наднормени нива на шум, неблагоприятен микроклимат и студово въздействие, принудителна работна поза, еднотипни движения, тежък физически труд, статично натоварване и психоемоционално напрежение, токсични субстанции [3, 8, 12, 35]. Тя води до съдови, нервни и мускулно-скелетни увреждания, като по-голямата част от пациентите развиват микроциркулационни и периферно-нервни нарушения, включително феномен на Рейно, изтръпване, болка и кожни язви [3, 8, 12, 35, 38]. Работещите с вибриращи инструменти често развиват феномен на Рейно, като 40-60% от тях съобщават за побеляване на пръстите, индуцирано от вибрации [9, 12]. Капиляроскопията се явява ценен инструмент за диагностициране и мониторинг на микроциркулаторни нарушения, свързани с излагането на вибрации, въпреки че находките все още не са добре дефинирани. Проучванията са разнородни и съобщават за наличието на спастични, атонични, дилатирани и прекръстосани капиляри, нагънати капиляри (20%), удължени капиляри (30%), аневризмени разширения, перикапилярен едем, хеморагии, ектазии, аваскуларни зони, неоангиогенеза и/или намален общ брой капиляри [12, 35], дезорганизация на капилярната мрежа (50%) и видим субпапиларен плексус (40%) [7, 8, 12, 14, 24, 36]. Според някои автори капиляроскопията може да показва „неспецифични промени“ или „неспецифични абнормни видеокапиляроскопски модели“ при пациенти с вибрационна болест [3, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 28, 35, 37, 38].

Проучвания върху микроциркулационните нарушения при професионална експозиция и тяхната диагностика чрез капиляроскопия

Локалните вибрации, винилхлоридът и работата при ниски температури се считат за етиологични фактори при професионално обусловен феномен на Рейно. Професионалното излагане на локализирани вибрации е свързано главно с дейности, при които се използват моторизирани инструменти като чукове, трошачки, полиращи машини, шлифовъчни машини, бормашини, косачки, зенкери и верижни триони [5, 35]. Винилхлоридът е летливо вещество, което бързо се абсорбира през белите дробове и се метаболизира от черния дроб. Крайният продукт от полимеризацията на винилхлорид е поливинилхлоридът (PVC), който се използва широко в пластмасовата промишленост [5]. Винилхлоридната болест причинява акростеолиза, хепатопатия, невропатия, тромбоцитопения, кожни лезии и съдови изменения по типа на RP [5, 35]. От 1979 г. винилхлоридът се счита от Международната агенция за изследване на рака (IARC) като доказан канцероген за човека (група 1) [5, 33, 43]. Студът е отключващ и утежняващ фактор за феномена на Рейно от всякаква етиология. Според направената литературна справка честотата на RP при ВБ варира в различните проучвания от (0,6-83,5%), студът не е разглеждан като изолиран рисков фактор в никоя статия, а винилхлоридът не е обсъждан в нито едно проучване [5].

Една-единствена публикация описва двустранни неспецифични капиляроскопски промени (разширяване на капилярите, без мегакапиляри, рядко извиване на капиляри, няколко малки травматични кръвоизлива и перикапилярен оток, с нормална плътност и без аваскуларни зони) при професионална експозиция на органични разтворители (ксилен и ацетон), като капиляроскопските промени са се подобрили една година след преустановяване на контакта с органични разтворители [44].

Проучване на Литълфорд и сътр. (1997 г.) оценява микроваскуларните нарушения при 10 пациенти с побеляване на пръстите, индуцирано от вибрации. Средната възраст на пациентите е 29-70 г., със средна продължителност на забо-

ляването 11,8 г. Капиляроскопията показва леки до средно тежки увреждания, като загуба на капиляри (70% от пациентите), дезорганизация на капилярната мрежа (50%), нагънати и удължени капиляри (съответно 20% и 30%), както и видим субпапиларен плексус (40%). Това проучване потвърждава, че при пациенти с ВБ не се откриват разширени капиляри, което отличава тези находки от тези при прогресивна системна склероза. Находката е дефинирана като „абнормна капилярна морфология“, която не съответства на критериите за „склеродермен“ и „склеродермоподобен“ тип капиляроскопия [12, 24].

Изследване на Hiroshi и сътр. (2004 г.) при 294 работници, изложени на вибрации, показва, че 90,8% от пациентите с ВБ имат феномен на Рейно. Капиляроскопските находки включват външен вид на капилярите във форма на точка или запетая, по-слаба тоничност и дилатация при 40 пациенти, неясни капиляри (оток, склероза) и хеморагии при 42 пациенти, и наличието на само няколко видими капиляри при 16 пациенти [10, 12]. Тези резултати подчертават диагностичната стойност на капиляроскопията като неинвазивен метод за оценка на микроциркулацията, особено в сравнение с други тестове като артериография и студов провокационен тест.

Sakaguchi и сътр. (2011 г.) предлагат морфологична класификация на капиляроскопските промени при работници, изложени на вибрации. Проучването им установява, че пациенти с по-дълга експозиция на вибрации имат по-бавна средна скорост на кръвния поток (83,5%) в сравнение с пациенти с кратка експозиция (67%). Това предполага, че морфологичните промени в капилярите се свързват с увреждане на капилярната стена поради дълготрайна вибрационна стимулация [12, 26]. Въпреки малкия брой изследвани пациенти проучването отново подчертава значимостта на капиляроскопията в допълнение към други функционални изследвания за оценка на микроциркулацията при пациенти с ВБ. Трябва да се има предвид, обаче, че в това проучване капиляроскопията не е проведена според стандартните изисквания (направена е само на един пръст на доминантната ръка).

Южнокорейско проучване от 2012 г. също потвърждава анормални капилярни находки при работници, изложени на вибрации [12, 22]. За съжаление, резултатите от това проучване са противоречиви, тъй като се наблюдават абнормни капиляроскопски находки и при двете групи. В групата на експонираните се наблюдават по-голям брой прекръстосани и уголемени капиляри, повече аваскуларни зони, по-малък размер на венозното рамо, по-малка обща ширина и по-голяма дължина на капилярите в сравнение с контролите. Извити, храстовидни, лъкатушещи и разклонени капиляри са с по-висока честота в контролната група.

Два ключови изследователски проекта на Стойнева, проведени през 2014 г. и 2015-2017 г., се фокусират върху периферносъдовите и микроциркулаторните нарушения при пациенти с вибрационна болест от локално вибровъздействие (ВБ-ЛВВ). Първото изследване през 2014 г. включва 30 болни и 30 здрави лица (контроли). Резултатите показват, че при пациентите с ВБ преобладават спастични капиляри, капилярна дилатация, прекръстосани капиляри, аневризми и перикапилярен оток. В допълнение, стойностите на кожната перфузия и температурата на пръстите на болните са значително по-ниски в сравнение с контролните групи. При 36,7% от болните липсва веноартериоларен рефлексен отговор, което потвърждава съществуването на значителни нарушения в микроциркулацията [8, 12, 37].

Следващото изследване на Стойнева, проведено през периода 2015-2017 г., включва 125 мъже на възраст 51.3 ± 13.1 години с ВБ-ЛВВ и продължителност на трудовия стаж между 6 и 18 години. Изследванията са проведени чрез дистална доплерова сонография, лазерна доплерова флоуметрия и видеокапиляроскопия. Резултатите показват, че преобладаващата част от пациентите (46%) са в първи към втори стадий на ВБ, докато 41% са в първичен втори стадий. Малък процент от пациентите (13%) достигат до втори към трети стадий на заболяването. По отношение на капиляроскопските изменения 30% от пациентите имат дистонни капиляри, 45% – спастични капиляри, а 22% показват структурни промени като аневризми, липсващи капилярни бримки и хеморагии в епонихиума. Освен това преобладават ангиоспастични промени в дисталните периферни съдове и микроциркулацията на пръстите на ръцете. Всички тези открития показват пряка корелация между функционалните и структурните промени в капилярите и стадия на заболяването [8, 12, 38].

Изследванията на Стойнева демонстрират, че капиляроскопията, лазерната доплерова флоуметрия и инфрачервената термография предоставят изчерпателна информация за микроциркулацията и вазомоторната функция при пациенти с вибрационна болест. Тези методи не само допринасят за точната диагностика на състоянието, но също така играят ключова роля при определянето на прогнозата и подхода към лечението на пациентите с ВБ-ЛВВ.

Изследване на Chen и сътр. (2016 г.) на 113 миньори показва значителни капиляроскопски различия между групите с хронично излагане на вибрации (HAVS групата) и тези без клинични прояви на ВБ. Промените включват хеморагии (65,7%), дилатирани капиляри (60%) и аваскуларни зони (74,3%), които са свързани с клиничните прояви на побеляване на пръстите, индуцирано от вибрации [3, 8, 12]. Резултатите потвърждават важността на капиляроскопията при диагностика и превенция на трайните увреждания на микроциркулацията при пациенти с ВБ.

През 2020 г. Maria Maddalena Sirufo и сътр. докладват случай на 16-годишно момиче – професионален стрелец, което се оплаква от болка и оток в дясната ръка, които се засилват след тренировка или състезание. Направени са магнитен резонанс и доплерова сонография на ръцете и горните крайници, но не са открити патологични промени. При капиляроскопията обаче са установени перикапилярен оток и морфологични промени на капилярите в дясната ръка, с неправилно разположение на капилярите, ектазии, разклонени капиляри, "sludge" феномен, микрохеморагии и дилатирани капиляри. Според авторите тези промени са свързани с мускулното усилие, повтарящите се еднотипни движения и локалните вибрации при стрелбата с лък. Пациентката е съветвана да сменя позата при стрелба и да предприеме упражнения за релаксация на ръцете, както и да се проследява ежегодно чрез капиляроскопия [8, 12, 28].

Повечето проучвания включват малък брой пациенти. Някои проучвания съобщават само за намален брой капиляри и/или необичаен съдов спазъм (на дигиталната артерия) в отговор на студ (изчезване на капиляри, изчезване на реактивна хиперемия и поява на перикапилярен оток) при дървосекачи [12, 25, 39, 40].

Заключение

Капиляроскопията предоставя ценна информация за морфологичните и функционалните промени в микроциркулацията, свързани с различни заболявания с прояви на феномен на Рейно. Благодарение на това изследване могат да се открият ранни съдови нарушения, да се прогнозира заболяването и да се мониторира неговото развитие. Ранното установяване на промените в микроциркулацията чрез капиляроскопия може да бъде решаващо за избора на терапевтична стратегия и за подобряване на качеството на живот на пациентите. В ревматологичната практика капиляроскопските находки са стандартизирани, докато при пациенти с професионална експозиция се наблюдава вариабилност на находката. Всички проучвания в областта на профпатологията подчертават важността на капиляроскопията като неинвазивен метод за диагностика и предотвратяване на съдовите и нервните увреждания. Стандартизацията на капиляроскопските находки в профпатологията е трудна поради различната продължителност и интензивност на експозицията, и въздействието на комбинация от професионални рискови фактори в работната среда. Необходими са допълнителни проучвания в тази насока. Ранната диагностика и мониторингът на капилярните промени от съществено значение за превенцията на трофични нарушения, за подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите и съхраняване на тяхната работоспособност.

Таблица 1. Основни капиляроскопски характеристики при ревматологични и професионални заболявания

Characteristics	Rheumatological diseases				Occupational diseases		
RP frequency %	MCTD (50-85%)	UCTD (50-80%)	SLE (2-15%)	DM (20%)	RA (3-17%)	APS (34%)	VD (0,6-83,5%)*
Atonic capillaries			Yes 36				Yes 2,8,12,38
Dystonic capillaries			Yes 36				Yes 8,12,38
Spastic capillaries			Yes 36				Yes 2,8,12,37,38
Dilated capillaries	Yes 20	Yes 19,32	Yes 14,16,17,20,21	Yes 13,32	Yes 16	Yes 7,20	Yes 2,3,8,10,12,28,37
Giant capillaries	Yes 20	Yes 19,32	Yes 17,20,36	Yes 4,13,14,30,32		Yes 7,20	No 2,24
Enlarged capillaries		Yes 19	Yes 4,14,16,17,20,21	Yes 20	Yes 16,20	Yes 7,20	Yes 12,22,24
Tortuouse capillaries	Yes 20	Yes 19	Yes 4,14,17,20,21,36	Yes 30	Yes 4,20	Yes 7,20	Yes 12,24
Crossed capillaries	Yes 20						Yes 2,8,12,22
Branched capillaries		Yes 19		Yes 4,13,30			Yes 2,8,28
Bushy capillaries			Yes 36				
Atypically shaped capillaries			Yes 36		Yes 16		
Aneurysmal dilations							Yes 2,8,12,37,38
Capillary loss							Yes 12,24