

ИЗКУСТВОТО НА КАПИЛЯРОСКОПИЯТА



доц. д-р Севдалина
Ламбова, гм

Категора по
пропедевтика
на вътрешните
болести "Проф. д-р
Антон Митов",
Медицински
факултет,
МУ-Пловдив,
Отделение по
ревматология,
МБАЛ "Св. Мина",
гр. Пловдив

Въведение

Успоредното разположение на капиллярите на нокътната гънка спрямо кожата повърхност ги прави подходящи за морфологичен анализ при капиляроскопско изследване на тази зона. Отличителна структурна особеност на кожата микроциркулация е наличието на два хоризонтално ориентирани плексуса, които се формират от артериоли и вени. Повърхностният плексус се разполага на 1-1.5 mm под епидермалната повърхност в папиларната дерма.

От него водят началото си капиллярните бримки, които се разполагат в дермалните папули и са обект на наблюдение при капиляроскопията^[1].

Фактът, че при пациенти с ревматични заболявания с прояви на периферна съдова исхемия, именно в тази достъпна за изследване зона, се явяват морфологични микроваскуларни промени, които отразяват наличието на системно ангажиране и са диагностични, прави зоната на нокътната гънка своеобразен прозорец, през който можем да погледнем и да "прочетем диагнозата", а в някои случаи да предскажем изявата на системно ревматично заболяване, което определя уникалното място на капиляроскопията в ревматологията.

УСПОРЕДНОТО РАЗПОЛОЖЕНИЕ НА КАПИЛЯРИТЕ НА НОКЪТНАТА ГЪНКА СПРЯМО КОЖНАТА ПОВЪРХНОСТ ГИ ПРАВИ ПОДХОДЯЩИ ЗА МОРФОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ

при капиляроскопско изследване на тази зона. Фактът, че при пациенти с ревматични заболявания, с прояви на периферна съдова исхемия, именно в тази достъпна за изследване зона се явяват морфологични микроваскуларни промени, които отразяват наличието на системно ангажиране и са диагностични, прави зоната на нокътната гънка своеобразен "прозорец", през който можем да погледнем и да "прочетем диагнозата", а в някои случаи да предскажем изявата на системно ревматично заболяване, което определя уникалното място на капиляроскопията в ревматологията. Основна индикация за провеждане на капиляроскопско изследване в ревматологията е наличието на феномен на Raynaud (ФР). Методиката има ключово значение за диференциране на първичен от вторичен ФР при ревматични заболявания. Достъпна и неинвазивна, капиляроскопията дава отговори на редица диагностични въпроси в ревматологията, в т.ч.: изключване на микроангиопатия при първичен ФР, ранна диагноза на прогресивната системна склероза с откриване на характерния "склеродермен" тип капиляроскопска картина, насочване на диагностичното мислене в посока дебют на системно заболяване на съединителната тъкан при пациенти с прояви на ФР и признаци на микроангиопатия.

Кои са индикациите за провеждане на капиляроскопия на нокътна гънка?

Основна индикация за провеждане на капиляроскопско изследване в ревматологията е наличието на феномен

на Raynaud (ФР). Методиката има ключово значение за диференциране на първичен от вторичен ФР при ревматични заболявания. ФР се класифицира като първичен при липса на подлежаща патология и вторичен, когато е в контекста на друго основно заболяване^[2]. При ревматични заболявания честотата на ФР е 95% при пациентите с прогресивна

Ключови думи:

капиляроскопия,
ревматични
заболявания,
ранна диагноза,
микроангиопатия

системна склероза (ПСС), 50% – при недиференцирано заболяване на съединителната тъкан (НЗСТ), 10-45% при системен лупус еритематозус (СЛЕ), 33% при първичен синдром на Sjögren, 20% при дерматомиозит (ДМ)/полимиозит и 10% при ревматоиден артрит (РА)^[3]. ФР може също да е изява и на други патологични състояния извън спектъра на ревматологията, в т.ч. медикаментозно-индуциран (бета блокери, цитостатици, интерферон и др.), травматично-индуциран, след измръзване, паранеопластичен, при хипотиреозидизъм, синдром на карпалния канал и т.н.^[3,4]

Нормална капиляроскопска картина и сигурни признаци за микроангиопатия

Формата на капилярите в зоната на нокътната гънка наподобява фиба за коса. Нормални морфологични варианти са също капиляри с нагънати рамена, и капиляри, чиито рамена се пресичат на едно или две места (пресечени капиляри). При посочените три категории апикалната бримка е с конвексна извивка навън^[5]. При здрави лица капилярните бримки са успоредно ориентирани една спрямо друга и са разположени на приблизително еднакво разстояние. Диаметърът на артериалното рамо е под 0.015 mm (=15 μm), а на венозното под 0.020 mm (=20 μm). Средната капилярна плътност е от 7 до 16 капиляра за mm^[6]. При капиляроскопия на нокътна гънка на пръстите на ръцете при здрави лица, като вариация на нормата, могат да се

наблюдават дилатирани капиляри (артериално рамо >15 μm, венозно рамо >20 μm); хеморагии, които не са асоциирани с наличието на гигантски капиляри; удължени капиляри (дължина ≥300 μm), къси капилярни бримки (дължина ≤100 μm); единични разклонени капиляри/неоангиогенеза, но без придружаваща дегенерация или нарушение в подреждането^[7]. В проучвания при здрави лица не са наблюдавани гигантски капиляри (капиляри с диаметър над 50 μm) и обширни аваскуларни зони^[7,8]. При здрави индивиди при капиляроскопско изследване не се наблюдава също неоангиогенеза в комбинация с дегенерация^[7]. Капиляроскопски параметри, които дават възможност за най-достоверно различаване на капиляроскопска норма от патология са капилярните диаметри (на артериалното, венозното рамо и на апикалната бримка) и капилярната плътност^[9].

Капиляроскопска картина при първичен феномен на Raynaud

Нормалната капиляроскопска картина присъства в актуалните диагностични критерии за първичен ФР^[10]. От друга страна, при голяма част от пациентите с първичен ФР се установяват дилатирани капиляри^[11]. В тази връзка, критериите за първичен ФР следва да бъдат актуализирани, тъй като диагностично за първичен ФР е липсата на капиляроскопски данни за микроангиопатия, а не пълната липса на микроваскуларни промени.

“Склеродермен” тип капиляроскопска картина

“Склеродерменият” тип капиляроскопска картина е референтна в ревматологията и диагностична в клиничен контекст за ПСС^[12]. Характеризира се с наличие на гигантски капиляри, хеморагии, аваскуларни зони и разклонени капилярни бримки^[13,14]. Установява се при мнозинството от пациентите с клинично изявена ПСС – от 70 до над 90% от случаите^[13,15,16], явява се рано в хода на заболяването и е включена в класификационните критерии на EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology)/ACR (American College of Rheumatology), (2013) за ПСС при възрастни^[12] и в класификационните критерии на Pediatric Rheumatology European Society/ACR/EULAR за ювенилна ПСС (2007)^[17]. Валидирано и утвърдено в клиничната практика е стадирането на капиляроскопските промени при склеродермия на *Cutolo и съавт. (2000 г.)*, което включва наличието на три фази – “ранна”, “активна” и “късна”. В началната “ранна” фаза се наблюдават единични гигантски капиляри и хеморагии, запазена капилярна плътност и подреждане. По време на “активната” фаза се установяват голям брой гигантски капиляри и хеморагии, умерено изразена дегенерация и нарушение в подреждането. В следващата “късна” фаза е налице тежка степен на нарушение в подреждането на капилярите, обширни аваскуларни зони и наличие на неоангиогенеза/разклонени капиляри^[14]. Групата за изучаване на микроциркулацията при ревматични заболявания към EULAR, с цел унифициране интерпретирането на капиляроскопските находки в ре-

матологията, предлага критерии за различаване на "склеродермен" от "несклеродермен" тип капиляроскопски промени (2019). Според този алгоритъм наличието на "склеродермен" тип капиляроскопска находка се изключва при липса на гигантски капиляри и при капилярна плътност ≥ 7 капиляра/мм. Предложено е находката да се дефинира като "склеродермен" тип при наличие на гигантски капиляри или при много ниска капилярна плътност (3 капиляра за мм или по-малко), като във втория случай следва да се изключи "късна" фаза "склеродермен" тип капиляроскопска картина^[18]. За началния стадий на "склеродермния" тип микроангиопатия гигантските капиляри са задължителен критерий. Поради това в граничните случаи е необходимо количествено измерване на капилярните диаметри с оглед навременното откриване на гигантските капиляри^[19].

Следва да се има предвид, че капиляроскопските промени при ПСС са нехомогенни^[20,21]. В собствено проучване на различните пръсти на ръцете се намериха съчетания както между различни фази "склеродермен" тип капиляроскопски промени, така и съчетание между патологична капиляроскопска картина с нормална находка и/или неспецифични промени. Нехомогенна капиляроскопска находка на пръстите на ръцете бе налице в 75% от случаите. В тази връзка е необходимо изследване на минимум осем пръста на ръцете – от II до V двустранно. Необходим е детайлен анализ по протежение на цялата проксимална нокътна гънка, за да не се пропусне огнищна патология^[21].

Интересен е въпросът относно асоциацията на капиляроскопските и имунологичните промени при ПСС.

Има данни за по-висока честота на анти-Scl-70 антителата при пациенти с ПСС с по-тежки капиляроскопски промени – "късна" фаза "склеродермен" тип микроангиопатия^[22,23]. В собствено проучване бе установена асоциация между положителни анти-RNP III-155 антитела при болни с ПСС с ранна или без данни за микроангиопатия^[23].

Аналогични на склеродермията капиляроскопски промени се наблюдават при част от пациентите с други системни заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ), в т.ч. синдроми на припокриване, НЗСТ, ДМ^[24,25].

При СЛЕ честотата на "склеродермоподобния" тип капиляроскопска находка в различни проучвания е между 2 и 15%^[25-27]. Наблюдавана е асоциация между наличието на "склеродермоподобен" тип капиляроскопска картина, ФР и положително анти-U1-RNP антитяло. Това води до хипотезата за наличие на субклинично припокриване между СЛЕ и ПСС при тези пациенти^[27]. Това схващане се утвърждава в ревматологията за около десетилетие^[28]. В собствено проучване (2013) за първи бе наблюдавано и публикувано наличие на "склеродермоподобен" тип капиляроскопска картина при СЛЕ (честота 13%) без припокриване с ПСС и без асоциация с положително анти-RNP антитяло. "Склеродермоподобен" тип капиляроскопска картина бе налице при болни с васкулит на пръстите на ръцете или с вторичен ФР^[29]. По-късно *van Rooij и съавт.* (2019) също наблюдават наличието на "склеродермоподобен" тип капиляроскопска находка при пациенти със СЛЕ без данни за припокриване с ПСС и без положително анти-RNP антитяло^[30]. "Склеродермоподобен" тип капиляроскопски промени са наблюдавани и при кожен лупус с ло-

кализация на кожните лезии по пръстите на ръцете (2021)^[31], както и при пациенти със СЛЕ с кожни лезии на пръстите на ръцете^[32]. По-късно, в хода на мултицентров проект на групата за изучаване на микроциркулацията към EULAR е установено, че "склеродермоподобен" тип капиляроскопска картина се наблюдава и при деца със СЛЕ с честота 17% без данни за синдром на припокриване и без значимата асоциация с анти-RNP антитяло (2021, 2022 г.) (7/41)^[33,34].

В началните проучванията се съобщава, че "склеродермоподобен" тип капиляроскопски промени не се наблюдават при РА^[35,36]. В собствено проучване (2012) за първи път се установи наличие на "склеродермоподобен" тип капиляроскопска картина при 14% от изследваните пациенти с РА^[37]. Впоследствие наличието на "склеродермоподобен" тип капиляроскопски промени се съобщава и от други изследователи. *Rajaei и колеги* намират честота на "склеродермоподобен" тип микроангиопатия при РА с честота 20.9% (90/430)^[38], а *van Rooij и съавт.* – 13% (2/15)^[30].

Интерес за клиничната практика представлява потенциалът на капиляроскопията за ранна диагноза, както и за прецизно дефиниране и класифициране на пациентите с диференцирани колагенози, при които са налице признаци и симптоми за наличие на СЗСТ, но пациентът не покрива критериите за определено ревматично заболяване в съчетание с наличие на положителни антинуклеарни антитела/АНА при две измервания^[39]. ФР се установява при около половината от случаите с НЗСТ и е един от най-честите симптоми след артралгиите^[40]. *De Angelis и съавт.* (2005) установяват "склеродермен" тип микроангиопа-

тия при 40% от случаите на НЗСТ с прояви на ФР^[40]. “Склеродермоподобен” тип капилароскопски промени при НЗСТ са тип “ранна” фаза, различни от промените тип “ранна” фаза при ПСС. В собствено проучване не са наблюдавани по-авансирани микроваскуларни находки. При значителна част от случаите с НЗСТ положителният тест за общи АНА е единствената патологична находка от имунологичните изследвания, докато специфични за различни аутоимунни заболявания аутоантитела липсват. При НЗСТ могат да се позитивират и аутоантитела, диагностични за добре дефинирани аутоимунни заболявания (в собствено проучване – това бяха антицентромерни антитела), но тази находка не се свързва задължително с еволюцията на симптомите до разгърнато ревматично заболяване при краткосрочно проследяване до 3 години^[41].

Предвид гореизложеното, наличието на “склеродермо-подобен” тип капилароскопски промени не е индикатор за наличие на синдром на припокриване. В тази връзка, регистрирането на капилароскопски данни за микроангиопатия може да се използва за диагностициране и евентуално предиагностициране и на други ревматични заболявания, които се асоциират с такъв тип микроваскуларни промени. При пациентите с изява на ранна микроангиопатия е необходима прецизна диференциална диагноза на базата на персонализиран подход в клиничен контекст. Установяване наличието на диференциращи признаци между “склеродермния” и “склеродермоподобния” тип капилароскопска картина е обект на бъдещи проучвания^[42].

В заключение, капилароскопията има стратегическо значение за диферен-

циране на първичен от вторичен ФР при ревматични заболявания. Достъпна и неинвазивна, капилароскопията дава отговори на редица диагностични въпроси в ревматологията, в т.ч. изключване на микроангиопатия при първичен ФР, ранна диагноза на ПСС с откриване на характерния “склеродермен” тип капилароскопска картина, насочване на диагностичното мислене в посока дебют на СЗСТ при пациенти с прояви на ФР и признаци на микроангиопатия. ■

Книгопис:

1. Braverman IM. The cutaneous microcirculation. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2000;5(1):3–9.
2. Belch J, Carlizza A, Carpentier PH, Constans J, Khan F WJ. ESMV guidelines – the diagnosis and management of Raynaud’s phenomenon Writing group. 2017;46:413–23.
3. Khan F. Vascular abnormalities in Raynaud’s phenomenon. *Scott Med J.* 1999;44(1):4–6.
4. Block JA SW. Raynaud’s phenomenon. 2001;357:2042–8.
5. Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, Foeldvari I, Deschepper E, De Keyser F, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatol.* 2018;57(4):757–9.
6. Schmidt JA, Caspary L, von Bierbrauer A, Ehrly AM, Jünger M, Jung F LH. Standardisierung der Nagelfalz-Kapillarmikroskopie in der Routinediagnostik. 1997;26(1):5–10.
7. Lambova S, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy of fingers and toes – variations of normal. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13:28–35.
8. Hoerth C, Kundi M, Katzenschlagel R HM. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *Vasa.* 2012;41(1):19–26.
9. Ламбова С. Капилароскопия в ревматологията – норма и патология. 2021. ЛаксБук ISBN 978-619-189-170-2.
10. Mavroukakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D AY et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud’s phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48–49:60–5.
11. Lambova S, Mueller-Ladner U. Capillaroscopic findings in primary fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rev.* 2018;14(1):36–41.
12. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M TA et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55.
13. Maricq HR. Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24(9):1159–65.
14. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C AS. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):155–60.
15. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahri MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* 2003;139(8):1027–30.
16. Lambova S, Herrmann W, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern at the toes of systemic sclerosis patients: does it “tell” more than those of fingers? *J Clin Rheumatol.* 2011;17(6):311–4.
17. Zulian F, Woo P, Athreya BH, Laxer RM, Medsger TA, Lehman TJA, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against rheumatism provisional

- classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2007;57(2):203–12.
18. Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, Distler O, Guerra MG, Denton CP, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern.” *Autoimmun Rev.* 2019;18(11):102394.
 19. Maricq HR. Comparison of quantitative and semiquantitative estimates of nailfold capillary abnormalities in scleroderma spectrum disorders. *Microvasc Res.* 1986;32(2):271–6.
 20. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1981;24(7):885–91.
 21. Lambova SN M-LU. Inhomogeneity of capillaroscopic findings in systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis.* 2019;
 22. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, Airo P, Ananieva LP, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res.* 2013;89:122–8.
 23. Lambova SN, Kurteva EK, Dzhambazova SS, Vasilev GH, Kyurkchiev DS, Geneva-Popova MG. Capillaroscopy and Immunological Profile in Systemic Sclerosis. *Life.* 2022;12(4):1–11.
 24. Maricq HR LE. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by “wide-field” microscopy. *Arthritis Rheum.* 1973;16(5):619–28.
 25. Maricq HR, LeRoy EC, D’Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):183–9.
 26. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EFJ, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(8):507–12.
 27. Furtado RN, Pucinelli MLC, Cristo V V., Andrade LEC, Salo EI. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud’s phenomenon in SLE patients. *Lupus.* 2002;11(1):35–41.
 28. Cutolo M. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. 1st ed. Elsevier; 2010.
 29. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn? *Rheumatol Int.* 2013;33(3):689–95.
 30. van Roon AM, Huisman CC, Van Roon AM, Zhang D, Stel AJ, Smit AJ, et al. Abnormal nailfold capillaroscopy is common in patients with connective tissue disease and associated with abnormal pulmonary function tests. *J Rheumatol.* 2019;46(9):1109–16.
 31. Monfort JB, Chasset F, Barbaud A, Frances C, Senel P. Nailfold capillaroscopy findings in cutaneous lupus erythematosus patients with or without digital lesions and comparison with dermatomyositis patients: A prospective study. *Lupus.* 2021;30(8):1207–13.
 32. Lambova S. Capillaroscopic findings in systemic lupus erythematosus with cutaneous digital lesions. *Lupus.* 2021;
 33. Schonenberg-Meinema D, Bergkamp SC, Nassar-Sheikh Rashid A, Gruppen MP, Middelkamp-Hup MA, Armbrust W, et al. Nailfold capillary scleroderma pattern may be associated with disease damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Important lessons from longitudinal follow-up. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):1–9.
 34. Schonenberg-Meinema D, Bergkamp SC, Nassar-Sheikh Rashid A, van der Aa LB, de Bree GJ, ten Cate R, et al. Nailfold capillary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study compared with healthy controls. *Lupus.* 2021;30(5):818–27.
 35. Nagy Z, Czirkák L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud’s disease. *J Eur Acad Dermatol.* 2004;18(1):62–8.
 36. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1970;29(3):244–53.
 37. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis. *Microvasc Res.* 2012;83(3):318–22.
 38. Rajaei A, Dehghan P, Amiri A. Nailfold capillaroscopy in 430 patients with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med.* 2017;8(4):269–75.
 39. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): A review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):615–20.
 40. De Angelis R, Cerioni A, Del Medico P, Biasetti P. Raynaud’s phenomenon in undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):145–51.
 41. Ламбова С., Куртева Е., Джембазова С, Генева-Попова М КД. Недиференцирано заболяване на съединителната тъкан с периферен съдов синдром – капилароскопски и имунологични находки. *Ревматология 2022. Приложение 2.* стр. 19-23.
 42. Lambova S, Mueller-Ladner U. Are there discriminating features between scleroderma and scleroderma-like pattern? *Ann Rheum Dis.* 2020;79 (Suppl. 1):507.