МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

д-р Нина Иванова Вутова

ДИАГНОСТИЧНА И ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ВИДЕОКАПИЛЯРОСКОПСКОТО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПЕРИФЕРНИТЕ КРЪВОНОСНИ СЪДОВЕ ПРИ КОЖНИ И СЪЕДИНИТЕЛНО ТЪКАННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане
на образователната и научна степен
“Доктор”

Докторска програма “Дерматология и венерология”
Професионално направление 7.1. Медицина
Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Научни ръководители:

проф. д-р Христо Добрев, д.м.н.
проф. д-р Анастас Баталов, д.м.

Пловдив, 2021 г.

Дисертационният труд е написан на общо 165 стандартни машинописни страници и е онагледен с 33 таблици, 25 фигури и 4 приложения. Библиографският списък съдържа 237 литературни източника, от които 9 са на кирилица и 228 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 1 статия в чуждестранно списание, 2 в българско списание, 3 в научни сборници и са представени 4 устни научни съобщения.

Дисертационният труд е обсъден на 22.04.2016 год. на заседание на разширен Катедрен съвет на Катедра по дерматология и венерология при Медицински Факултет, Медицински университет – Пловдив и е насочен за защита към Научно жури.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ..... 2021 год. от ..... часа във II-ра аудитория на Аудиторния комплекс на МУ – Пловдив, съгласно Правилника за условията и реда за придобиване на научна степен "доктор" на МУ – Пловдив и въз основа на заповед № Р-000 от 00.02.2021 год. на Ректора на МУ – Пловдив пред **научно жури** в състав:

1. Проф. д-р Христо Добрев, дм - председател
2. Проф. д-р Любка Митева, дм - рецензент
3. Доц . д-р Любомир Дурмишев, дм - рецензент
4. Проф. д-р Евгения Христакиева, дм
5. Проф. д-р Мария Панчовска, дм

Резервни членове:

1. Проф. д-р Мария Балабанова, дм
2. Доц. д-р Лилия Зисова, дм

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в Научен отдел на Медицински университет – Пловдив.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ФР	Феномен на Рейно
ПСС	Прогресираща склеродермия
ЛЕС	Системен лупус еритематозус
РА	Ревматоиден артрит
ССТБ	Смесена съединително тъканна болест
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ-5D	EuroQoL Index
SAQ	Scleroderma Assessment Questionnaire

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Капиляроскопията е неинвазивен образен метод, при който с помощта на специален микроскоп се оглеждат морфологичните и функционални особености на капилярите *in vivo* при физиологични и патологични условия, в различни участъци на кожата, най-често на нокътната гънка на пръстите на ръцете. Изследването може да се извърши със светлинен микроскоп, стереомикроскоп, дерматоскоп, офталмоскоп, фотомакрофото-графска система. През последните години в практиката все повече навлиза използването на дигитални видеокапиляроскопи в съчетание със специализиран софтуер. Тяхното предимство се състои в портативност, лесно приложение, получаване на висококачествени статични и динамични изображения с увеличение от 50х до 1000х, които позволяват както панорамна оценка на наблюдаваната картина, така и извършване на точни количествени измервания на капиляроскопските параметри на отделните капиляри, съхраняване на получените изображения за допълнителен анализ, сравняване и проследяване.

Капиляроскопските изображения могат да се интерпретират в момента на тяхното наблюдение или след тяхното запаметяване в компютър. Оценката може да бъде качествена, полуколичествена и количествена. При първата се описват видимостта на полето, прозрачността и цвета на фона, подреждането, броят, ширината, дължината, формата и нагънатостта на капилярите, организацията на капилярната мрежа, видимостта на субпапиларния плексус и кръвотока, наличието на дилатирани и гигантски капиляри, аваскуларни зони, ангиогенеза, хеморагии и тромбози. При полуколичествената оценка се извършва степенуване на посочените характеристики по 4-степенна скала, а при количествената оценка те се измерват с помощта специализиран софтуер. Заключението за вида на капиляроскопската картина може да бъде нормална, тип феномен на Рейно, тип склеродермия и неспецифична. От своя страна склеродермичния тип капиляроскопска картина може да се класифицира като ранен, активен и късен тип.

Капиляроскопията намира приложение при заболявания на периферните кръвоносни съдове като феномен на Рейно, акроцианоза, перниони, болести на съединителната тъкан (склеродермия, лупус еритемутозус, дерматомиозит), захарен диабет, псориазис, полиневропатии, вибрационна болест. Тя помага за своевременно откриване на пациентите с повишен риск от преход на първичен във вторичен феномен на Рейно, за ранно диагностициране на пациентите със системна склеродермия, оценка на активността на заболяването и мониториране на терапевтичния ефект.

Нарастващият интерес към капиляроскопията през последните години се обяснява с:

- Все по-голям брой научни публикации, допринасящи за популяризиране на метода и неговата стойност при заболявания с нарушена микроциркулация.
- Създаване на нови, по-качествени и по-достъпни видеокапиляро-скопски системи и софтуер за анализ.

Нашият интерес към темата на дисертацията е провокиран от възможността да използваме съвременна видеокапиляроскопска техника за изследване на смущенията в периферната микроциркулация при различни заболявания.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Да се проучи приложението и практическата стойност на видеокапиляроскопското изследване при някои заболявания със смутена кожна микроциркулация.

Задачи

1. Да се определи степента на познаване и използване на капиляроскопското изследване от българските и европейските лекари.
2. Да се определи капиляроскопската находка при здрави лица.
3. Да се определят капиляроскопските промени при пациенти с феномен на Рейно, прогресираща склеродермия, системен лупус и ревматоиден артрит.
4. Да се извърши оценка на качеството на живот при пациенти със смутена периферна микроциркулация.
5. Да се въведе в практиката извършването на видеокапиляроскопско изследване със съвременна апаратура.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Клиничен материал

В проучванията, свързани с дисертационния труд са включени общо 418 лица (113 мъже и 305 жени) на възраст от 11 до 77 години. От тях 151 лица са лекари, участвали в анкетното проучване “Приложение на капиляроскопията у нас и в чужбина, 51 са здрави лица и 216 са пациенти със заболявания на микроциркулацията. Разпределението им по вид, пол, възраст и група е представено на **Таблица 1**.

Таблица 1. Разпределение на проучените лица по пол, възраст и проучване.

№	Проучване	Брой лица / пациенти		
		Мъже	Жени	Общо
1	Проучване за използването на капиляроскопията	75	76	151
2	Здрави индивиди	15	36	51
3	Пациенти със заболявания на микроциркулацията	23	191	214
4	Редки клинични наблюдения	0	2	2
	ВСИЧКО	113	305	**418**

В проучването “Еврокапиляроскопия” участват общо 151 лекари, от които 29 от България (16 мъже и 13 жени) и 122 от чужбина (59 мъже и 63 жени).

Като контроли са изследвани 51 здрави лица, от които 15 мъже и 36 жени, на средна възраст 39.6 год. (граници 13 - 72 год.).

В проучването на болести със смутена микроциркулацияса включени общо 153 амбулаторни и стационарни пациенти, 15 мъже и 138 жени, прегледани и лекувани в Клиника по кожни и венерически болести и Клиника по ревматология при УМБАЛ “Св. Георги” – гр. Пловдив, на възраст 15-77 години. Разпределението им по групи е представено на **Таблица 3**.

Таблица 3. Разпределение на проучените лица по заболяване, пол и възраст и група.

№	Пациенти със заболявания на микроциркулацията	Брой лица / пациенти			Средна възраст (год)
		Мъже	Жени	Общо	
1	Първичен ФР	12	69	81	37.6
2	ПСС	1	49	50	52.9
3	ЛЕС	5	32	37	44.0
4	Ревматоиден артрит	5	41	46	50.9
	ВСИЧКО	23	191	**214**	

Изследвани са и два редки клинични случая на пациентки с Epidermolysis bullosa hereditaria – тип S-ma Kindler и M. Rendu – Osler.

4.2. Методи

4.2.1. Анкетен метод

Проучването “Еврокапиляроскопия” е проведено през месеците октомври-ноември 2015 година с помощта на анкетен метод. Използван е стандартизиран въпросник, състоящ се от 26 въпроси. Въпросникът е преведен на английски език с оглед участие в анкетата на чуждестранни лекари. Двата варианта на анкетата са поставени на интернет страницата на Клиника по кожни и венерически болести – Пловдив, като връзката към нея е разпространявана от националния координатор на проучването до дерматолозите и ревматолозите у нас и в чужбина с помощта на електронни съобщения.

4.2.2. Клинични методи

Използвани са следните клинични методи и скали - анамнеза и дерматологичен статус, т.н. “PAL” критерии за оценка на наличието и тежестта на ФР, въпросници за оценка на качеството на живот - Dermatology Life Quality Index (DLQI), EuroQoL (EQ-5D-5L) и Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ).

4.2.3. Видеокапиляроскопско изследване

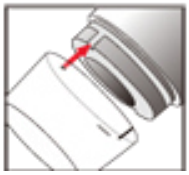
Използвани са дигитални дерматоскопи на фирмата AnMo, Taiwan както следва:

Таблица 4. Използвани дерматоскопи и капиляроскопи.

№	Модел, характеристики	Снимка
1	**AM3013T Dino-Lite Premier** Сензор 1.3MP Увеличение 20-200x Софтуер DinoCapture 2.0	

2	**AD413ZT Dino-Lite Pro2** Сензор 1.3MP Увеличение 20-200x Поляризационен филтър Накрайници за безконтактна и контактна дерматоскопия Софтуер DinoCapture 2.0	
3	**AD7013MZT Dino-Lite Premier** Сензор 5.0MP Увеличение 20-220x Поляризационен филтър Накрайници за безконтактна и контактна дерматоскопия Софтуер DinoCapture2.0	
4	**AM4113-N5UT Dino-Lite** Nailscope Сензор 1.3MP Увеличение 500x Софтуер DinoCapture 2.0	

Втори и трети модел на използваните дерматоскопи са снабдени със сменяеми накрайници, позволяващи извършването на различни техники на дерматоскопия.



Сменяеми накрайници:

Отворен	Затворен	Поляризиращ
		
		
Безконтактна дерматоскопия	Контактна дерматоскопия	Дерматоскопия с поляризирана светлина

Капиляроскопското изследване е извършвано след аклиматизация на пациента за 15 мин при стайна температура. За просветляване на роговия слой е използвано имерсионно олио (течен парафин или растително олио). Изследвани са втори, трети и четвърти, а при необходимост и пети, пръсти на двете ръце. За оглед на капиляроскопското поле са използвани увеличения 50-60х, 300х и 500х. От всеки изследван пръст са запаметявани средно по 6 изображения. Капиляроскопската находка е анализирана по качествени критерии, някои от които са допълнително оценявани полуколичествено и количествено.
За получаване и анализиране на изображенията са използвани софтуерите DinoCapture 2.0 (AnMo, Taiwan) и Capitext, v.2 (МУ-Пловдив).

4.2.4. Фотографски снимки

За получаване на клинични снимки на таргетните кожни лезии са използвани цифрови фотоапарати Pentax Optio LS1000, 14 MPx и фотоапарат HP DSC s520, 16 MPx.

4.2.5. Статистически методи

За статистическа обработка на получените резултати са използвани:

- Алтернативен анализ. Използван е при обработка на качествено измеримите признаци.
- Вариационен анализ. Използван е за обработка на количествено измеримите признаци. Съществуващите различия са приемани за статистически значими при стойности на $P<0.05$.
- Графичен анализ. Използване е за онагледяване на данните.

Данните са обработени с помощта на Excel.

4.2.6. Етика

Изследванията са извършени съобразно изискванията на добрата клинична практика (Good Clinical Practice) и при спазване на Декларацията от хелзинки за правата на изследваните лица. От всички доброволци и пациенти е получавано информирано съгласие преди извършване на изследването. Проучването е одобрено от МЕК (местната етична комисия).

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Проучване “Еврокапиляроскопия - приложение на капиляроскопията у нас и в Европа”.

В проучването са включени общо 151 лекари от които 29 от България (от 5 населени места), 47 от Италия (от 20 населени места), 75 от други държави (22 от Европа, 4 от Америка и 2 от Африка).
Разпределението на участниците по пол, възраст, специалност и характеристика на медицинската практика е показано на таблицата.

Капиляроскопията се извършва приблизително еднакво от лекари от двата пола. Преобладаващата част от извършващите капиляроскопия са на възраст между 36-55 год. – 62% в България и 68% в другите страни. За разлика, в Италия 49% от извършващите са на възраст 25-35%, което подсказва ранно обучение в извършването й.
Във всички държави капиляроскопия се извършва преди всичко от лекари ревматолози – 69% у нас, 81% в Италия и 67%в другите страни. В България капиляроскопия се извършва също от лекари със специалност по професионални заболявания - 14%. Дерматолозите също извършват капиляроскопия – 4% у нас и 11% в другите страни.
Това разпределение по специалности може да се обясни с национални традиции и образователно-организационни фактори. Напр. в Италия,

обучението за извършване на капиляроскопия е залегнало в обучението по ревматология, вкл. с норматив за извършени самостоятелни капиляроскопии. В други държави, напр. в Австрия, болестите със смутена микроциркулация се обслужват от лекари-ангиолози.

Таблица 5. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
1	Общ брой участници	29	47	75
2	Мъже /жени (%)	55/45	45/55	50/50
3	Възрастови групи (%)			
	25-35	24	49	19
	36-45	24	17	35
	46-55	38	21	33
	56-55	14	13	13
4	Специалност (%)			
	Дерматология	4	0	11
	Ревматология	69	81	67
	Професионални болести	14	0	1
	Друга специалност	6	17	6
	Без специалност	7	2	5
5	Стаж по специалността			
	<5 год	34	38	28
	6-10 год	17	15	21
	11-15 год	11	17	11
	16-20 год	11	4	13
	>20 год	27	26	27
6	Вид на практиката			
	Индивидуална частна практика	15	13	10
	Частна амбулатория/болница	13	6	6
	Държавна амбулатория/болница	15	34	21
	Университетска болница	33	44	40
	Участие в обучение	24	3	22
7	Среден брой преглеждани пациенти месечно			
	< 25	21	5	11
	26-50	21	17	13

	51-75	21	19	9
	76-100	13	15	23
	>100	24	44	44
8	Среден брой пациенти с феномен на Рейно			
	<5	27	6	27
	5-10	48	17	31
	11-20	21	36	24
	21-40	4	17	8
	>40	0	23	10

Всред извършващи капиляроскопия лекари най-голям е делът на тези, работещи в университетска болница – 33-40%.
Лекарите в България имат сравнително равномерна средна месечна натовареност от прегледи на пациенти, като 75% от тях преглеждат месечно по 5-10 пациенти с феномен на Рейно. 59% от лекарите в Италия и 67% от лекарите в другите държави преглеждат от 75 до 100 и повече пациенти месечно. От тях 53% и 55% съответно, преглеждат месечно по 5-20 пациенти с феномен на Рейно.
По отношение на наличието на обучение по капиляроскопия по време на специализирането 77% от лекарите в Италия, 52% от лекарите в България и 43% от лекарите в другите страни съобщават за такова. При всички водещ начин на обучение е самообучението чрез посещение на научни форуми и ползване на книги и атласи.

Таблица 6. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
9	Обучавани ли сте по капиляроскопия по време на специализацията? – ДА (%)	52	77	43
10	Вид обучение по капиляроскопия			
	Курс	16	24	21
	Онлайн курс	0	2	2
	Конференции/конгреси	18	26	20
	Книги/атласи	31	24	27
	Научен ръководител	19	23	21
	Без обучение	16	1	9

Капиляроскопия се извършва от 34% (България), 87% (Италия) и 79% (други държави) от анкетираните лекари.
Като основни причини за неизвършване на капиляроскопия се посочват липсата на капиляроскоп и липсата на обучение в извършването ѝ.
Обаче, 80-95% от лекарите, които в момента не извършват капиляроскопия, имат желание да бъдат обучени и да си закупят капиляроскоп в бъдеще.

Таблица 7. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
11	Извършвате ли капиляроскопия? – ДА (%)	34	87	79
12	Ако не извършвате капиляроскопия, моля посочете причините за това:			
	Нямам капиляроскоп в кабинета	36	67	26
	Не съм обучен за извършването ѝ	27	0	34
	Не се чувствам сигурен в уменията си	18	17	8
	Не считам, че е полезна за моята практика	0	0	3
	Оборудването е твърде скъпо	3	0	8
	Отнема много време	6	0	6
	Не е добре реимбурсирана	6	0	8
	Друго	4	16	7
13	Ако в момента не извършвате капиляроскопия, бихте ли желали да се обучите и да си купите капиляроскоп? ДА (%)	95	80	94

Докато в България преобладават лекарите, извършващи капиляроскопия от повече от 15 години, в Италия и в другите страни преобладават лекарите с по-малък стаж. Това обаче може да се обясни с по-широко разпространеното обучение всред по-младите лекари.

Таблица 8. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
14	От колко години извършвате капиляроскопия?			
	<2	10	7	17
	3-5	30	37	29
	6-10	20	34	22
	11-15	0	10	17
	>15	40	12	15

Следващите данни показват, че в България и в другите страни продължават да се използват по-стари модели капиляроскопи, докато съвременните USB дигитални видеомироскопи са най-широко разпространени в Италия – 84%. У нас най-често използвани са видеодерматоскопите DinoLite (Anmo, Taiwan), което е свързано с наличието на вносител и тяхното много добро съотнешение цена/качество. Еднакво популярни у нас са и капилярскопите, произведени в Китай, чиито предимства са наличието на вносител, ниска цена и специализиран софтуер.

В Италия основният използван видеокапиляроскоп е Videocap, който е италианско производство, и въпреки високата си цена се е наложил като "златен стандарт" в капиляроскопските проучвания на микроциркулацията. В другите страни се наблюдава по-голямо разнообразие на използваните модели капиляроскопи.

Таблица 9. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
15	Какъв вид капиляроскоп използвате?			
	Стереомикроскоп	36	8	22
	Офталмоскоп	0	2	5
	Ръчен дерматоскоп	9	2	13
	USB видеодерматоскоп	37	84	55
	Друг капиляроскоп	18	4	5
16	Какъв тип видеокапиляроскоп използвате?			
	DinoLite dermatoscope (Anmo)	18	0	6
	DinoLite nailscope (Anmo)	27	0	6
	Videocap (DS Medica)	9	81	31
	Medicscope (Optilia)	0	0	10

	Capillaroscope (Lippolis)	0	4	1
	CapiScope (KKTechnology)	0	0	7
	Microcirculation scope (China)	27	0	5
	Друг капиляроскоп	18	15	34
17	Какво увеличение използвате при капиляроскопия?			
	<50x	13	2	14
	50-100x	33	9	23
	100x	7	15	13
	200x	34	66	38
	300x	0	6	10
	400x	13	0	0
	500x	0	0	0
	>500x	0	2	2
18	Какъв софтуер за капиляроскопия използвате?			
	Неспециализиран измерващ	33	12	19
	Специализиран за капиляроскоп	33	72	44
	Пациентска база данни	9	14	15
	Друг софтуер	0	-	9
	Не използвам софтуер	25	2	13

Най-често капиляроскопията се извършва с увеличение 50-200x, което се използва при 74% (България), 90% (Италия) и 74% (други страни) от извършваните капиляроскопии.
Използването на специализиран софтуер за капиляроскопия е най-масово в Италия – 72%, докато в другите страни и у нас е съответно 44% и 33%.

В 80-95% от случаите капиляроскопско изследване се извършва до 10 пъти седмично, като в 90-100% от случаите то отнема до 30 минути.

Таблица 10. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
19	Колко често извършвате капиляроскопия?			
	<5 пъти седм.	40	40	62
	6-10 пъти седм.	40	45	29
	11-15 пъти седм.	10	10	4
	16-20 пъти седм.	0	5	2
	21-30 пъти седм.	10	0	3
	>30 пъти седм.	0	0	0

20	Колко време Ви отнема едно капиляроскопско изследване?			
	< 10 min	10	22	26
	11-20 min	50	62	54
	21-30 min	30	16	20
	31-60 min	10	0	0
	>60 min	0	0	0

Капиляроскопия се извършва преди всичко с цел подпомагане на диагностицирането, диференциалната диагностика и проследяването на еволюцията на заболяванията със смутена микроциркулация.
В53-70% от случаите индикациите са първичен и вторичен феномен на Рейно, акроцианоза и перниони. По-рядко тя се използва при пациенти с вибрационна болест, полиневропатии и псориазис.

Таблица 11. Резултати от ЕвроКапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
21	С каква цел използвате капиляроскопията?			
	Диагностициране на болестите на микроциркулацията	33	29	32
	Диференциална диагноза на болестите на микроциркулацията	27	25	31
	Проследяване на еволюцията на заболяването	24	27	25
	Оценка на ефекта от лечението	16	19	12
22	При кои заболявания използвате капиляроскопия?			
	Акроцианоза и перниони	22	32	26
	Първичен и вторичен ФР	31	38	41
	Вибрационна болест	16	9	11
	Полиневропатия, вкл. диабетна	10	5	7
	Псориазис	6	7	3
	Розацея	3	0	1
	Други заболявания	12	9	11

Най-често капиляроскопската картина се оценява описателно качествено. През последните години все по-масово се използват и критериите на Cutolo за оценка на “склеродермичния тип” капиляроскопска картина.

В 75% от пациентите в Италия и другите страни не се използват други неинвазивни методи за обективна оценка на кожната микроциркулация, докато в България в 28% от пациентите като допълващ метод се използва термометрията.

Таблица 12. Резултати от Еврокапиляроскопия

№	Показател	България	Италия	Други страни
23	Какъв алгоритъм за оценка на капиляроскопската находка използвате?			
	Описателна качествена оценка	31	22	24
	Критерии на Maricq (1973)	8	9	12
	Критерии на Cutolo (2000)	19	37	27
	Полуколичествена оценка на основните параметри	19	22	14
	Количествени измервания на капилярите	23	9	11
	Критерий CSURI	0	0	0
	Не използвам алгоритъм	0	1	12
24	Колко уверен се чувствате в своите капиляроскопски умения за оценка на различни болести?			
	Напълно уверен	67	69	46
	Отчасти уверен	25	31	42
	Неуверен	8		12
25	Смятате ли, че капиляроскопията увеличава вашите диагностични възможности? – ДА (%)	100	98	95
26	Използвате ли други методи за ицследване на микроциркулацията?			

	Измерване на температурата (Thermometry)	28	0	0
	Топлинни изображения (Thermal imaging)	5	0	1
	Определяне на еритема (Chromametry)	5	2	0
	Фотоплетизмография	3	5	8
	Определяне на кръвния поток (Laser Doppler flowmetry)	8	5	5
	Изображения на микроциркулацията (Laser Doppler imaging)	8	11	9
	Определяне на транскутанното напрежение на кислорода	0	2	4
	Количествена капиляроскопия	8	0	0
	Не използвам други методи	35	75	73

95-100% от анкетираните лекари у нас и в чужбина считат, че капиляроскопията увеличава тяхните диагностични възможности.
100% от лекарите в Италия, 92% у нас и 90% в зругите държави се считат за напълно или отчасти уверени в своите капиляроскопски умения при оценка на различни заболявания.

В заключение, капиляроскопското изследване е масово използвано, предимно от ревматолозите, за оценка на смущенията в периферната микроциркулация. Нараства броят на извършващите я млади лекари, както и използването на съвременни видеодерматоскопи и специализиран софтуер. Необходимо е осигуряването на подходящи форми за начално и продължаващо обучение на лекарите, които я използват в своята практика.

5.2. Изследвания на здрави лица

Изследвани са 51 здрави лица, 15 мъже и 36 жени, на средна възраст 39.6 год. (13 – 72 год.). Резултатите са представени на **Таблица 13**.

Таблица 13. Характеристика на капилярите при здрави лица (n=51)

№	Показател	Характеристика	Брой	%
1	Мъже/Жени		15/36	29/71
2	Средна възраст (год)		39.6	
3	Видимост	Добра	37	72.5
		Намалена	14	27.5
4	Фон	Ясен	30	58.8
		Замъглен	21	31.2
5	Цвят	Блед	0	0.0
		Бледорозов	17	33.3
		Розов	34	66.7
6	Брой капиляри	Нормален	48	94.1
		Намален	3	5.9
7	Ширина	Нормална	39	76.5
		Спастичност	8	15.6
		Спастикоатония	4	7.9
		Атония	0	0.0
8	Дължина	Нормална	39	76.4
		Съсени	8	15.6
		Удължени	4	7.8
9	Нагънатост	Не	16	31.4
		Единични	10	19.6
		Да	25	49.0
10	Кръвоток	Видим	44	86.3
		Невидим	7	13.7
11	Субпапиларен плексус	Видим	17	33.3
		Невидим	34	66.7

Получените резултати показват, че капиляроскпоската картина при здрави лица се характеризира с добра видимост (72.5%), ясен (58.8%) и розов (66.7%) фон, нормален брой капиляри (94.1%), нормална ширина (76.5%), нормална дължина (76.4%), нормални или единични нагънати капиляри (51%), видим кръвоток (86.3%) и видим субпапиларен плексус (33.3%).

На следващата таблица е представен анализът на наблюдаваната капиляроскопска картина при здрави лица по отношение на наличие на общоприетите белези за смутена микроцирклуция. (**Таблица 14**)

Таблица 14. Наличие на белези за смутена микроциркулация при здрави лица.

№	Показател	Брой	%
	Дилатирани капиляри	9	17.6
	Гигантски капиляри	1	2.0
	Микрохеморагии	13	25.5
	Тромбози	5	9.8
	Загуба на капиляри	1	2.0
	Ангиогенеза	2	3.9
	Изразена деформация	10	19.6
	Дисорганизация	5	9.8

Резултатите показват, че при здрави лица могат да се наблюдават с различна честота белези на смутена микроциркулация, от които най-често микрохеморагии (25.5%), дилатирани (17.6%) и нагънати капиляри (19.6%). Подобни са наблюденията и на други автори, които съобщават за значителна вариабилност в капиляроскопската картина при здрави лица (37,109). Трябва да се отбележи обаче, че наличие на най-патогномоничните критерии като гигантски капиляри и загуба на капиляри са наблюдавани само при 2% от контролните лица.

Съществуват редица фактори, които оказват влияние върху капиляроскопската картина при здравите лица. Основен фактор е възрастта. Броят на капилярите в детската възраст е по-малък отколкото при възрастни и корелира право пропорционално на възрастта (37, 109). При възрастните по-често могат да се наблюдават върхови разширения и нагънатост на капилярите. Счита се, че полът има косвен ефект върху капиляроскопското изследване. Обикновено при жени видимостта е по-добра и фонът ясен, докато при мъже тя е намалена, особено при физически работници. Честото въздействие върху пръстите на външни фактори като микротравми и химически агенти, могат да увредят периунгвалните тъкани и да нарушат нормалната капиляроскопска картина. Роля играят и други индивидуални фактори - хабитус, онихофагия, маникюр, професия.

Ето защо, особено важно е екзаминаторът да има притежава достатъчен практически опит, за да може да интерпретира правилно клиничната значимост на наблюдаваните капиляроскопски промени.

В заключение, при здрави лица могат да се наблюдават аномалии в подреждането и характеристиката на капилярите, които обаче са изолирани и клинично незначими.

5.3. Изследвания на пациенти с ревматологични заболявания

5.3.1. Първичен феномен на Рейно

Изследвани са 81 пациенти с първичен феномен на Рейно, от които 12 мъже и 69 жени, на средна възраст 37.6 год. (15-62 год). Средната давност на ФР е 6.5 год. (1-20 год.). На **Таблица 15** са показани харакатрестиките на капилярите при пациентите с ФР.

Таблица 15. Характеристика на капилярите (n=81)

№	Показател	Характеристика	Брой	%
1	Мъже/Жени		12/69	15/85
2	Средна възраст (год)		37.6	
3	Средна давност на ФР (год)		6.5	
4	Видимост	Добра	40/58	69.0
		Намалена	18/58	31.0
5	Фон	Ясен	31/58	53.4
		Замъглен	27/88	46.6
6	Цвят	Блед	9/58	15.5
	Блед	Бледорозов	47/58	81.0
	Бледорозов	Розов	2/58	3.5
7	Брой капиляри	Нормален	57/58	98.3
	Нормален	Намален	1/58	1.7
8	Ширина	Нормална	0	0.0
		Спастичност	36/58	62.1
		Спастикоатония	21/58	36.1
		Атония	1/58	1.8
9	Дължина	Нормална	32/58	55.2
	Нормална	Скъсена	8/58	13.8
	Скъсени	Удължена	18/58	31.0
10	Нагънатост	Нормална	10/58	15.8
		Единични	21/58	36.8
		Изразена	27/58	47.4
11	Кръвоток	Видим	48/58	84.2
	Видим	Невидим	10/58	15.8

Получените резултати показват, че капилароскпоската картина при пациенти с първичен ФР се характеризира с добра видимост (69.0%), ясен (53.4%) и бледорозов (81.0%) фон, нормален брой капиляри (98.3%), спастични капиляри (62.1%), нормална дължина (55.2%), нормални или единични нагънати капиляри (52.6%) и видим кръвоток (84.2%).

На следващата таблица е представен анализът на наблюдаваната капиляроскопска картина при пациенти с първичен ФР по отношение на наличието на критерии за смутена микроцирклуция. (**Таблица 16**)

Таблица 16. Наличие на белези за смутена микроциркулация. (n=81)

№	Показател	Брой	%
1	Точки (средна стойност)	1.0	
2	Дилатирани капиляри	34	42.0
3	Гигантски капиляри	1	1.2
4	Микрохеморагии	16	19.8
5	Тромбози	3	3.7
6	Загуба на капиляри	3	3.7
7	Ангиогенеза	0	0.0
8	Изразена деформация	24	29.6
9	Дисорганизация на мрежата	4	4.9

При пациентите с първичен ФР най-често се наблюдават дилатирани капиляри (42.0%), изразена нагънатост (29.6%) и микрохеморагии (19.8%). Най-типичните за т.н. “склеродермичен тип” капиляроскопска картина белези, включващи гигантски капиляри, загуба на капиляри и дисорганизаця на капилярната мрежа се наблюдават изключително рядко – съответно при 1.2%, 3.7% и 4.9% от пациентите.

В резултат от извършената на пациентите капиляроскопия са направени следните видове заключения: нормална картина – при 8.9% пациенти, капиляроскопска картина тип ФР – при 82.1%, тип склеродермия - при 0.0% и неспецифична картина при 12.5% от пациентите.

Отсъствието или много ниската честота на критериите за патологично смутена микроцирулация са един от диагностичнит белези за първичен феномен на Рейно. Lambova (2011) е установила с помощта на измерване по-широк диаметър на артериалното и венозното рамо при 96% от пациентите с първичен ФР в сравнение със здравите контроли. При 42% от нашите пациенти бяха установени визуално дилатирани капиляри, а общата оценка а ширината на капилярите е преценена като преобладаваща спастичност в 62% и спастикатония в 36% от случаите.

Таблица 17. Имунологични изследвания при пациенти спървичен ФР.

№	Показател	Брой	%
1	АНА	3/45	6.7
2	двДНК	4/19	21.1
3	анти-SCL 70	1/7	14.3
4	РФ	3/19	15.8

При пациентите с първичен ФР се откриват положителни АНА само в 6.7% от случаите. Честотата на положителни антитела срещу двДНК и SCL 70 антиген, както и на положителен РФ е малко по-висока, но ниският брой на изследваните пациенти не позволява да се определи нейната клинична сигнификатност.

Нашите резултати са в съгласие с общоприетите схващания за капиляроскопската и имунологичнита находка при първичен ФР.
Капиляроскопията играе важна роля както за потвръждаване на диагнозата, така и за отграничаване на първичен от вторичен ФР при колагеноза. Наблюдаването на гигантски капиляри, аваскуларни зони и дисорганизаця на капилярната мрежа, белези които не се обичайни при първичен ФР, би имало предсказващо значение за откриване на вторичен ФР. Подобно значение има и откриването на положителни АНА, които също са необичайни при първичен ФР.

5.3.2. Прогресираща склеродермия

Изследвани са 50 пациенти с ПСС, от които 1 мъж и 49 жени (), средна възраст 52.9 год. (23-77). Средната давност на заболяването е 7.0 год. (1-17), а средната давност на ФР при пациентите е 9.1 год. (1-30).

Таблица 18. Характеристика на капилярите (n=50)

№	Показател	Характеристика	Брой	%
1	Мъже/Жени		1/49	2/98
2	Средна възраст (год)		52.9	
3	Средна давност на ФР (год)		9.1	
4	Средна давност на ПСС (год)		7.0	
5	Видимост	Добра	16/30	53.3
		Намалена	14/30	46.7

6	Фон	Ясен	13/30	43.3
		Замъглен	17/30	56.7
7	Цвят	Блед	16/30	53.3
		Бледорозов	13/30	43.3
		Розов	1/30	3.3
8	Брой капиляри	Нормален	17/30	56.7
		Намален	13/30	43.3
9	Ширина	Нормална	0	0.0
		Спастичност	14/29	48.3
		Спастикоатония	14/29	48.3
		Атония	1/29	3.4
10	Дължина	Нормална	8/28	28.5
		Скъсена	14/28	50.0
		Удължена	6/28	21.5
11	Нагънатост	Нормална	0/30	0.0
		Единични	6/30	20.0
		Изразена	24/30	80.0
12	Кръвоток	Видим	26/30	86.6
		Невидим	4/30	13.4

При пациенти с прогресираща склеродермия капиляроскопската картина се характеризира с по-висока честота на намалена видимост (46.7%), замъглен (56.7%) и блед (53.3 0%) фон, намален брой капиляри (43.3%), скъсена дължина (50.0%), изразена нагънатост и деформации на капилярите (80.0 %) и видим кръвоток (86.6%). По отношение на ширината на капилярите наличието на спастични капиляри и на спастикоатония е с еднаква честота от 48.3%.

На следващата таблица е представен анализът на наблюдаваната капиляроскопска картина при пациенти с прогресираща склеродермия по отношение на наличие на общоприетите белези за смутена микроцирклуция. (**Таблица 19**)

Таблица 19. Наличие на белези за смутена микроциркулация при пациенти с прогресираща склеродермия. (n=50)

№	Показател	Брой	%
1	Средна оценка (точки)	3.32	
2	Дилатирани капиляри	37	74.0
3	Гигантски капиляри	13	26.0
4	Микрохеморагии	26	52.0
5	Тромбози	8	16.0

6	Загуба на капиляри	13	26.0
7	Ангиогенеза	11	22.0
8	Изразена деформация	28	56.0
9	Дисорганизация на мрежата	30	60.0

Резултатите показват, че при пациентите с ПСС във висок процент се наблюдават белези за смутена микроциркулация, най-чест от които е наличието на дилатирани капиляри (74%). Следват дисорганизацията на капилярната мрежа (60.0%), изразена деформация (56.0%) и микрохеморагии (52.0%). При пациентите с ПСС, за разлика от контролните лица и пациентите с първиен ФР, се наблюдават често и гигантски капиляри (26.0%), аваскуларни зони (26.0%) и ангиогенеза (22.0%).

В резултат от извършената на пациентите капиляроскопия са напрени следните видове заключения: нормална картина – при 0% пациенти, капиляроскопска картина тип ФР – при 24.3%, тип склеродермия - при 75.7% и неспецифична картина при 0% от пациентите.

Наблюдаването на "склеродермичен тип" капиляроскопска картина се приема за един важните диагностични за заболяването показатели. Тя се наблюдава при преобладаващата част от пациентите с ПСС, като честота й варира в различните проучвания. Maricq и сътр. (120) я наблюдават при 82% от пациентите с ПСС, 54% със ССТБ и само при 2% от пациентите с ЛЕС. Bergman и сътр. (15) я наблюдават в 70.4% при ПСС, а Lambova (109) – в 97%.

При прилагане на класификацията на Cutolo при изследваните от нас пациенти се установява, че при 70.0% от тях е налице ранен тип, при 16.7% активен тип и при 23.3% късен тип "склеродермичен тип" капиляроскопска картина. (**Таблица 20**)

Таблица 20. Тип/фаза на капиляроскопската картина (по Cutolo).

№	Показател	Брой	%
1	Ранен тип/ранна фаза	21	70.0
2	Активен тип/активна фаза	5	16.7
3	Късен тип/късан фаза	7	23.3

Проучването на Lambova, 2011 (109) е показало, че при пациенти с давност на заболяването по-малка от 3 год. се наблюдава в 50% "ранна" и 50% "активна" фаза. При пациентите с давност на заболяването над 3 год. се наблюдават предимно активна в 61% и късна фаза в 27%, докато ранна фаза има само при 12% от случаите. Резултатите са показали също, че наличието

на трофични дигитални улкуси на пръстите на ръцете са асоциирани с активна фаза на капиляроскопска картина.

При пациентите с ПСС се откриват положителни АНА в 40% и антитела срещу двДНК в 17.6%. В най-висока процент (50.0%) се откриват анти-топоизомеразни антитела (anti-Scl-70), които се считат за най-чувствителни по отношение на заболяването, както и положителен РФ. (**Таблица 21**)

Таблица 21. Имунологични изследвания при пациенти с ПСС.

№	Показател	Брой	%
1	АНА	12/30	40.0
2	двДНК	3/17	17.6
3	анти-SCL	11/22	50.0
4	РФ	7/14	50.0

5.3.3. Системен лупус еритематозус

Изследвани са 37 пациенти с ЛЕС, от които 5 мъже и 32 жени, на средна възраст 44.0 год. (25-64). Средната давност на заболяването е 6.5 год. (1-22), а средната давност на ФР при пациентите е 8.3 год. (4-28).

Таблица 22. Характеристика на капилярите (n=37)

№	Показател	Характеристика	Брой	%
1	Мъже/Жени		5/32	14/86
2	Средна възраст (год)		44.0	
3	Средна давност на ФР (год)		8.3	
4	Средна давност на ЛЕС (год)		6.5	
5	Видимост	Добра	23/30	76.7
		Намалена	7/30	23.3
6	Фон	Ясен	23/29	79.3
		Замъглен	6/29	20.7
7	Цвят	Блед	2/30	6.7
		Бледорозов	28/30	93.3
		Розов	0/30	0.0
8	Брой капиляри	Нормален	27/30	90.0
		Намален	3/30	10.0
9	Ширина	Нормална	0/31	0.0
		Спастичност	9/31	29.0

		Спастикоатония	20/31	64.5
		Атония	2/31	6.5
10	Дължина	Нормална	11/30	36.6
		Скъсена	8/30	26.6
		Удължена	11/30	36.6
11	Нагънатост	Нормална	0/30	0.0
		Единични	10/30	35.7
		Изразена	20/30	71.4
12	Кръвоток	Видим	29/30	96.7
		Невидим	1/30	3.3

При пациенти с ЛЕС капиляроскопската картина се характеризира с добра видимост (76.7%), ясен (79.3%) и бледорозов (93.3%) фон, нормален брой капиляри (90.0%), спастикоатония (64.5%), нормална и удължена дължина (по 36.6%), изразена нагънатост (71.4%) и видим кръвоток (96.7%).

На следващата таблица е представен анализът на наблюдаваната капиляроскопска картина при пациенти с прогресираща склеродермия по отношение на наличие на общоприетите белези за смутена микроцирклуция. (**Таблица 24**)

Таблица 24. Наличие на белези за смутена микроциркулация при пациенти с ЛЕС. (n=37)

№	Показател	Брой	%
1	Средна оценка (точки)	1.6	
2	Дилатирани капиляри	14	37.8
3	Гигантски капиляри	5	13.5
4	Микрохеморагии	10	27.0
5	Тромбози	1	2.7
6	Загуба на капиляри	5	13.5
7	Ангиогенеза	5	13.5
8	Изразена деформация	15	40.5
9	Дисорганизация на мрежата	5	13.5

Резултатите показват, че при пациентите с ЛЕС във висок процент се наблюдават белези за смутена микроциркулация като изразена деформация (40.5%), дилатирани капиляри (37.8%) и микрохеморагии (27.0%). Типичните белези за “склеродермичен тип” капиляроскопска картина гигантски капиляри, загуба на капиляри, ангионеза и дисорганизация на капилярната мрежа, се срещат в нисък процент при ЛЕС (съответно по 13.5%).

В резултат от извършената на пациентите капиляроскопия са направени следните видове заключения: нормална картина – при 0% пациенти, капиляроскопска картина тип ФР – при 70.0%, тип склеродермия - при 13.3% и неспецифична картина при 16.7% от пациентите.
Счита се, че наблюдаването на склеродермичен тип капиляроскопска картина при пациенти с ЛЕС корелира с по-висока клинична и имунологична активност на заболяването (109).

При пациентите с ЛЕС се откриват положителни АНА в 92.6%, антитела срещу двДНК в 73.7% и РФ в 37.5%, което е в съгласие с общоприетата им сензитивност при заболяването. (**Таблица 25**)

Таблица 25. Имунологични изследвания при пациенти с ЛЕС.

№	Показател	Брой	%
1	АНА	25/27	92.6
2	двДНК	14/19	73.7
3	анти-SCL	0/2	0.0
4	РФ	3/8	37.5

Нашите резултати са в съгласие с литературните данни и схващането, че при ЛЕС липсва специфична за заболяването капиляроскопска находка. Точно това "разнообразие" на картината се обозначава от някои автори като "ЛЕС-тип" капиляроскопска картина. При ЛЕС най-често се наблюдават удължени и нагънати капиляри, дилатирани капиляри, и много рядко гигантски капиляри и хеморагии.
Ние наблюдавахме т.н. "склеродермичен тип" капияроскопска картина при 13% от пациентите. Този резултат отговаря на данните на Lambova (2011), която е наблюдавала този тип картина в 14% от случаите. Счита се, че при такива пациенти би могъл да се подозира оверлап, т.е. развитие на ССТБ, предимно с ПСС. При тях се установяват положителин АНА в 100%.
Подобни са и наблюденията на Riccieri и сътр. (147), които са наблюдавали неспецифични промени на капилярите предимно при пациентите с ЛЕС и асоцииран ФР. Капиляроскопките промени са били асоциирани с по-висока стойност на индексите за тежест на заболяването ECLAM и SLEDAI, както и с наличието на anti-cardiolipin and anti-Sm antibodies, и по-високи титри на anti-dsDNA antibodies. Не е била установена достоверна корелация между капиляроскопските промени и давността и лечението на заболяването, тежестта на кожното, бъбречното и неврологичното засягане.
В заключение, при пациентите с ЛЕС се наблюдават различни капиляроскопски промени, които са свързани с микроваскуларното увреждане при заболяването и са зависими от неговата активност.

5.3.4. Ревматоиден артрит

Изследвани са 46 пациенти с РА, от които 5 мъже и 41 жени, на средна възраст 50.9 год. (31-70). Средната давност на заболяването е 6.9 год. (1-20), а средната давност на ФР при пациентите е 11.2 год. (1-15).

Таблица 26. Характеристика на капилярите при пациенти с РА(n=46)

№	Показател	Характеристика	Брой	%
1	Мъже/Жени		5/41	11/89
2	Средна възраст (год)		50.9	
3	Средна давност на ФР (год)		11.2	
4	Средна давност на РА (год)		6.9	
5	Видимост	Добра	20/33	60.6
		Намалена	12/33	38.4
6	Фон	Ясен	17/31	54.8
		Замъглен	14/31	35.2
7	Цвят	Блед	9/33	27.3
		Бледорозов	23/33	69.7
		Розов	1/33	3.0
8	Брой капиляри	Нормален	32/32	100.0
		Намален	0	0.0
9	Ширина	Нормална	0/33	0.0
		Спастичност	20/33	60.6
		Спастикоатония	13/33	39.4
		Атония	0/0	0.0
10	Дължина	Нормална	18/32	56.2
		Съсена	6/32	18.8
		Удължена	8/32	25.0
11	Нагънатост	Нормална	2/32	6.3
		Единични	9/32	28.1
		Изразена	21/32	65.6
12	Кръвоток	Видим	23/32	71.9
		Невидим	9/32	28.1

Получените резултати показват, че капиляроскопската картина при пациенти с РА се характеризира с добра видимост (60.6 %), ясен (54.8 %) и бледорозов (69.7 0%) фон, нормален брой капиляри (100.0 %), спастични капиляри (60.6%), нормална дължина (56.2%), изразена нагънатост (65.6 %) и видим кръвоток (71.9%).

На следващата таблица е представен анализът на наблюдаваната капиляроскопска картина при пациенти с РА по отношение на наличие на общоприетите белези за смутена микроцирклуция.

Таблица 27. Наличие на белези за смутена микроциркулация при РА. (n=37)

№	Показател	Брой	%
1	Средна оценка (точки)	0.9	
2	Дилатирани капиляри	14	42.4
3	Гигантски капиляри	1	3.0
4	Микрохеморагии	8	24.2
5	Тромбози	2	6.1
6	Загуба на капиляри	3	9.1
7	Ангиогенеза	0	0.0
8	Изразена деформация	10	30.3
9	Дисорганизация на мрежата	2	6.1

Резултатите показват, че при пациентите с РА най-честите белези за смутена микроциркулация са дилатираните капиляри (42.4%), изразена деформация (30.3%) и микрохеморагии (24.2%). При пациентите с РА се наблюдават рядко гигантски капиляри (3.0%), аваскуларни зони (6.1%) и дисорганизация на капилярната мрежа (6.1%). При нито един пациент не е наблюдавана неоангиогенеза.

В резултат от извършената на пациентите капиляроскопия са направени следните видове заключения: нормална картина – при 4.7% пациенти, капиляроскопска картина тип ФР – при 76.7%, тип склеродермия - при 0.03% и неспецифична картина при 18.6% от пациентите.
Според Lambova 2011 (109), най-честата капиляроскопска находка при РА са добре видимия субпапиларен плексус (69%) и удължените капилярни бримки (58%). Авторите са наблюдавали също и висока честота на дилатирани капиляри – 62 и 78% при пациентите с РА без или в съчетание с ФР. При 14 % е имало склеродермичен тип капиляроскопска картина.
Получените от нас резултати са в частично съгласие с посочените по-горе.

При пациентите с РА се открива положителен РФ в 83.3% от тях. Останалите имунологични показатели се наблюдават при малък брой от изследваните пациенти – АНА в 9.1 % и антитела срещу двДНК в 16.7%. (**Таблица 28**)

Таблица 28. Имунологични изследвания при пациенти с РА.

№	Показател	Брой	%
1	АНА	2/22	9.1
2	двДНК	1/6	16.7
3	анти-SCL-70	0/2	0.0
4	РФ	15/18	83.3

5.3.5.Обобщение на резултатите

На следващата таблица е показана честотата (%) на отделните показатели на капиляроскопската картина при изследваните групи здрави лица и пациенти.

Таблица 29. Характеристика на капиляроскопската картина при здрави лица и пациенти с ревматологични заболявания.

№	**Показател**	**Характеристика**	**Здрави**	**ФР**	**ПСС**	**ЛЕС**	**РА**
			%	%	%	%	%
1	Брой пациенти		51	81	50	37	46
2	Мъже/Жени		29/71	15/85	2/98	14/86	11/89
3	Средна възраст (год)		39.6	37.6	52.9	44.0	50.9
4	Наличие на ФР		0.0	100.0	100.0	54.1	50.0
5	Средна давност на ФР			6.5	9.1	12.7	11.2
6	Средна давност на основното заболяване				7.0	6.6	6.9
7	Видимост	Добра	72.5	69.0	53.3	76.7	60.6
		Намалена	27.5	31.0	**46.7**	23.3	38.4
8	Фон	Ясен	58.8	53.4	43.3	79.3	54.8
		Замъглен	31.2	46.6	**56.7**	20.7	35.2
9	Цвят	Блед	0.0	15.5	**53.3**	6.7	27.3

		Бледорозов	33.3	81.0	43.3	93.3	69.7
		Розов	66.7	3.5	3.3	0.0	3.0
10	Брой капиляри	Нормален	94.1	98.3	56.7	90.0	100.0
		Намален	5.9	1.7	**43.3**	10.0	0.0
11	Ширина	Нормална	76.5	0.0	0.0	0.0	0.0
		Спастичност	15.6	**62.1**	48.3	29.0	60.6
		Спастикоатония	7.9	36.1	48.3	**64.5**	39.4
		Атония	0.0	1.8	3.4	6.5	0.0
12	Дължина	Нормална	76.4	55.2	28.5	36.6	56.2
		Скъсени	15.6	13.8	**50.0**	26.6	18.8
		Удължени	7.8	31.0	21.5	36.6	25.0
13	Нагънатост	Не	31.4	15.8	0.0	0.0	6.3
		Отделни	19.6	36.8	20.0	35.7	28.1
		Да	49.0	47.4	**80.0**	71.4	65.6
14	Кръвоток	Видим	86.3	84.2	86.6	96.7	71.9
		Невидим	13.7	15.8	13.4	3.3	28.1

Във всички изследвани групи преобладава мъжкия пол. Средната възраст на контролната група и пациентите с първичен ФР е по-ниска от тази на пациентите с ПСС, ЛЕС и РА. Средната давност на ФР е най-малка при ФР – 6.5 год, и приблизително еднаква при останалите групи пациенти: ПСС – 9.1 год, ЛЕС – 12.7 год и РА – 11.2 год.

Данни за наличие на ФР са установени при 100% от пациентите с ПСС, докато при пациентите с ЛЕС и РА той е налице само при 54% и 50% от тях. В болшинството от случаите ФР предшества симтомите на основното заболяване, като неговата средна давност е приблизитено еднаква – 6.6-7.0 год при трите заболявания.

Тези резултати съответстват на литературните данни, според които ФР се явява първоначална проява при 95% от пациентите с ПСС, докато неговата честота при останалите болести на съединителната тъкан е по-ниска. ФР е наблюдаван при 18-46% от болните с ЛЕС (75), докато ФР е наблюдаван при 4-21% от болните с РА (109).

По отношение на характеристиката на наблюдаваната капиляроскопска картина при отделните заболявания се установяват различия, които са

свързани с различната степен на увреждане на микроциркулацията при отделните заболявания.
Най-изразени смущения се наблюдават при пациентите с ПСС, които се изразяват с преобладаване на намалена видимост, замъглен фон, блед цвят на полето, намален брой капиляри, еднакво наличие на спастичност и спастикоатония, скъсени и силно нагънати капиляри. За останалите заболявания са характерни преобладаваща спастичност при ФР и спастикоатония при ЛЕС, докато капиляроскопската картина при пациентите с РА е най-слабо променена и се доближава до тази на здравите лица.

Таблица 30. Сравнение на наличието на критерии за смутена микроциркулация при изследваните пациенти.

Заболяване	ФР	ПСС	ЛЕС	РА
Показател	%	%	%	%
Точкова оценка	1.0	3.3	1.6	0.9
Дилатирани капиляри (20-50мкм)	42,0	**74,0**	37,8	42,4
Гигантски капиляри (над 50мкм)	1,2	**26,0**	13,5	3,0
Микрохеморагии	19,8	**52,0**	27,0	24,2
Тромбози	3,7	**16,0**	2,7	6,1
Загуба на капиляри	3,7	**26,0**	**13,5**	9,1
Ангиогенеза	0,0	**22,0**	**13,5**	0
Изразена деформация и нагънатост	29,6	**56,0**	**40,5**	30,3
Дисорганизация на капилярната мрежа	4,9	**60,00**	13,5	6,1
Тип капиляроскопска картина				
Нормална	8.9	**0.0**	0.0	4.7
Тип ФР	82.1	**24.3**	70.0	76.7
Тип склеродермия	0.0	**75.7**	13.3	0.0
Неспецифична	12.5	**0.0**	16.7	18.6

Данните от таблицата показват и потвърждават, че най-силно смутена микроциркулация се наблюдава при пациентите с ПСС. При последните се наблюдава най-висока честота на всички критерии за смутена мироциркулация, което има за резултат в 75.7% заключение за

“склеродермичен тип” капиляроскопска картина. При ФР, ЛЕС и РА патологични капиляроскопски промени се наблюдават по-рядко, в резултат на което приблизително еднакво по честота е правено заключение капиляроскопска картина тип ФР.

На следващата таблица са представени сравнително данните за имунологичните показатели на изследваните пациенти. Те съответства на съобщаваните в литературата. При пациентите с ПСС водеща честота имат антителата срещу анти-SCL 70 и РФ, при ЛЕС – общите АНА и антителата срещу двДНК, а при РА – положителният РФ.

Таблица 31. Положителни имунологични показатели при изследваните пациенти (%).

Заболяване	ФР	ПСС	ЛЕС	РА
АНА	6,7	**40,0**	**92,6**	9,1
двДНК	**21,1**	17,6	**73,7**	16,7
anti-SCL 70	14,3	**50,0**	0,0	0,0
РФ	15,8	50,0	37,5	**83,3**

5.4. Оценка на качеството на живот при пациенти със смутена микроциркулация

Промените в качеството на живот при пациенти със смутена микроциркулация е проучено при общо 65 пациенти, от които 21 с първичен феномен на Рейно и 54 с вторичен феномен на Рейно (19 с прогресираща системна склеродермия, 9 със системен лупус еритематозус, 14 с ревматоиден полиартрит и 2 с дерматомиозит).

Разпределението на пациентите по брой, средна възраст и характеристики на ФР са показани на **таблица 32**.

Таблица 32. Характеристика на пациентите (n=65)

№	Показател	ФР	ПСС	ЛЕС	РА
1	Брой пациенти	21	19	9	14
2	Пол (м/ж))	5/16	1/18	1/8	1/13
3	Средна възраст (год)	37.4	56.2	46.3	53.0
4	Средна давност (год)	6.4	10.3	6.9	9.4
5	PAL критерий (точки)	6.4	7.2	6.0	6.9
6	Промени на пръстите				
	Цвят	18(86%)	18(95%)	7(78%)	10(71%)

	Оток	2(9%)	7(37%)	3(33%)	2(14%)
	Уплътнение	0	10(53%)	0	0
	Язви	0	5(26%)	0	0
7	Ставно засягане				
	Болки	8(38%)	15(79%)	5(56%)	13(93%)
	Оток				
	Деформации	0	3(16%)	2(22%)	3(21%)
8	Нокътно засягане (ръце)	10(48%)	8(42%)	6(67%)	5(36%)

Във всички групи пациенти преобладават жените. Средната възраст и средната давност на заболяването са най-ниски в групата на пациентите с първичен ФР, а най-високи в групата на пациентите с ПСС.
Тежестта на ФР е най-слабо изразена при ЛЕС. Уплътнение на кожата и трофични улкуси на фалангите на ръцете са наблюдавани са мо при пациенти с ПСС. Честота на ставното засягане е нй-висока при пациентите с РА, следвани от пациентите с ПСС и ЛЕС. Нокътни прочени са наблюдавани най-често при пациенти с ЛЕС.

На следващата таблица са представени резултати от използваните индекси за оценка на качеството на живот.

Таблица 33. Промени в качеството на живот при пациенти с ревматични заболявания. (n=65)

№	Показател	ФР	ПСС	ЛЕС	РА
1	DLQI	6.6	12.2	10.7	15.1
	0-1 без ефект	9.5	0	0	0
	2-5 малък ефект	28.6	5.3	11.1	7.1
	6-10 умерен ефект	47.6	42.1	55.6	0
	11-20 голям ефект	14.3	47.4	33.3	78.6
	21-30 много голям ефект	0	5.3	0	14.3
	Симптоми и оплаквания	3.3	4.1	3.4	4.1
	Ежедневни дейности	1.9	3.6	2.8	4.1
	Почивка	0.4	1.2	1.2	1.6
	Работа и учене	0.7	1.2	1.4	1.8
	Взаимоотношения	0.1	1.0	0.7	2.0
	Лечение	0.3	1.5	1.1	1.6
2	EQ-D5	8.7	11.9	9.4	12.2
	1.Подвижност	1.5	2.3	2.3	2.7

	2.Самообслужване	1.2	1.8	1.4	1.9
	3.Ежедневни дейности	1.5	2.2	2.2	2.2
	4.Болка/дискомфорт	2.1	2.5	2.5	2.6
	5.Тревожност/подтиснатост	2.5	3.2	3.2	2.8
	Здраве (%)	74.3	59.7	53.9	57.1
3	SAQ индекси				
	1.Съдов статус	4.4	5.9	5.3	5.1
	2.Респираторен статус	1.3	2.7	2.4	2.6
	3.Гастроинтестинален статус	1.5	3.6	2.9	2.8
	4.Скелетно-мускулен статус	1.9	5.3	3.9	5.1

За оценка на смущенията в качеството на живот на пациентите са използвани 3 индекс.
Първият от тях е DLQI който представлява общ индекс за оценка на промените в качеството на живот при кожни заболямания. За целта някои от въпросите бяха модифицирани с цел отразяване на спецификата на изследваните заболявания, всички от които включват в себе си феномен на Рейно. Използвайки индекса DLQI се установя, че най-голямо смушение в качеството на живот има при пациентите с РА, следвани от тези с ПСС. Установява се също, че при РА са засегнати в най-голяма степен всички оценявани аспекти на качеството на живот.

Вторият използва индекс е EuroQoL EQ-D5. Получените с него резултати са аналогични – най-голямо смущение в качеството на живот има при пациентите с РА, следвани от тези с ПСС.

Третият индекс е болестно специфичен индекс - Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ), предназначен за оценка на качеството на живот при пациентите с ПСС. С това могат да се обяснят и получените резултати, които показват най-голямо смущение в изследваните аспекти на живот при пациентите с ПСС.
Инструментът се състои от 4 подиндекса, отразяващи основните клинични аспекти на ПСС – съдов индекс (ФР), респираторен индекс (пулмонална склероза), гастроинтестинален индекс (засягане на хранопровода) и скелетно-мускулен индекс (скелорадактилия).
Въпреки, че и трите използвани инструмента дават обективна представа за смущенията в качеството на живот на пациентите, SAQ е най-подходящ за приложение при пациенти с първичен и вторичен, асоцииран със заболяване на съединителната тъкан, феномен на Рейно.

Използването на 4 отделни индекса позволява по-добра оценка на специфичните болестни аспекти. Проучванията показват, че индексът за съдовия статус е достоверно по-висок при пациенти с изразен ФР и наличие на дигитални язви. Индексът за респираторен статус е достоверно по-висок при пациенти с пулмонална фиброза, както и гастроинтестиналният индекс – при засягане на хранопровода.Индексът за скелено-мускулен статус е по-висок при пациенти с по-изразено кожно засягане, ставни контрактури, мускулна слабост и артралгии. Чрез осредняване на стойности на четирите индекса се получава обща индекс (IDS), което е достоверно по-висок при пациенти с мултиорганно засягане.
Проучванията показват, че SAQ е чувствителен инструмент за определяне на степента на въздействие на заболяването върху различните органи и системи. Неговото използване е полезно за проследяване на еволюцията на заболяването, както и за определяне на ефекта от приложената терапия.
De Angelis и сътр (2008) с помощта на инструментите 36 Item Short Form Health Survey (SF36) и EQ5D изследват 81 пациенти с първичен ФР и установяват нарушение в качеството на техния живот.
Тези резултати подсказват необходимостта прилаганото при пациентите поведение и лечение да бъде съобразено със смущенията в тяхното качество на живот.

5.5.0. Редки клинични наблюдения

5.5.1. Капиляроскопия при Epidermolysis bullosa тип S-ma Kindler.

Kindler syndrome (KS), IV-тият главен тип на Epidermolysis bullosa, е рядко автозомно рецесивно заболяване, характеризиращо се с лесна ранимост на кожата и образуване на мехури още при раждането, последвано от развитие на изразена фоточувствителност и прогресираща пойкилодермия на кожата в напреднала възраст. След първото описание от Theresa Kindler през 1954, до момента са съобщени над 250 случая. В България има регистрирани около 100 пациенти с ЕБ. Всред тях има само един кслучай на KS. Ние имахме възможност да наблюдаваме нов случай на KS като отдадохме акцент на капиляроскопските промени на околонокътния вал.

Описание на случай
Представя се 54-годишна жена с анамнеза за повтарящо се образуване на мехури след леко триене или травма на кожата, започнало след раждането. Промените били най-изразени по крайниците и имали тенденция да регресират с напредване на възрастта. Впоследствие се развили фоточувствителност, дисхромия и атрофия на кожата. В допълнение, пациентката получавала понякога кървене от венците или уретрата. Преди

7 години от гърба на дясната й ръка бил оперативно отстранен новопоявил се спиноцелуларен карцином. Фамилност липсва.
При дерматологичния преглед се наблюдава дифузна пойкилодермия (атрофия, телеангиектазии, и ретикуларна пигментация), главно върху лицето и гърба на ръцете и краката. Кожата в областта на гърба на ръцете и краката е атрофична с вид на набръчкана цигарена хартия. Също така, по кожата се наблюдават ерозии, атрофични белези, ектропион, гингивит, периодонтит с липсващи зъби и нокътни промени (удължен епонихиум, напречни и надлъжни гребени, онихолиза, жълтеникаво оцветяване). (Fig. 1) Рутинните тестове на кръвта, вкл. имунологичните тестове, са в норма. Резултатите от направено електромиографско изследване показват данни за сензорна полиневропатия. Хистопатологичното изследване на лезия от кожа, извършено 20 год. по-рано показва атрофичен епидермис, субепидермални накъсвания, изгладена дерма с тънки колагенни влакна, едем, дилатирани капиляри, пигментна инконтиненция, и оскъден периваскуларен инфилтрат. При описваната пациентка диагнозата синдром на Kindler тип на ЕБ е направена и е приложено симптоматично лечение.

С цел установяване на промените в микроциркулацията ние извършихме видеокапиляроскопия на околонокътния вал с увеличение (60x, 200x и 500x) с помощта на дигитален дерматоскоп DinoLite (AnMo, Taipei, Taiwan). Бяха наблюдавани следните капиляроскопски находки: прозрачност на полето: добра; брой на капилярите: 4-6/mm, намален; морфология: хетерогенност на формата на капилярите и изразена различна нагънатост; размери: равномерно и неравномерно дилатирани капиляри (ширина 30-50 micron) и гигантски капиляри (ширина >50 micron); разположение: архитектурен дисаранжименто и белези на неоангиогенеза; кръвен поток: нормален; отсъствие на хеморагии и тромбози. Заключение: наличие на микроангиопатия на капилярите на околонокътния вал. (Атлас – ф**игура 8**)

Обсъждане

Синдромът на Kindler се причинява от недостатъчност на белтъка kindlin-1 в резултат на мутация в гена KIND1 локализиран в хромозома 20p12. Дефектът се манифестира по време на неонаталния период и ранното детство с ранимост на кожата и индуцирани от травма мехури, които отслабват с напредване на възрастта. По-късно се развива различна по степен фоточувствителност и прогресираща пойкилодермия. Лицето, ръцете и стъпалата са най-засегнати. Могат също да се наблюдават очни и нокътни промени, периодонтит, езофагиална, анална, вагинална и уретрална стеноза. Освен това, пациентите с KS имат повишена податливост към развитие на спиноцелуларен карцином. Диагнозата е предимно клиническа, но може да се подкрепи с хистопатологично изследване, имунооцветяване с anti-kindlin-1 antibody, електронна микроскопия и мелукярно генетично тестуване.

През 2005, Angelova-Fischer et al. предлагат следните диагностични критерии за KS: 1) Главни критерии: образуване на мехури по акралните участъци в периода на новороденото и детството, прогресираща пойкилодермия, кожна атрофия, патологична фоточувствителност, лесна ранимост на ингивите и/или оток; 2) Малки кретерии: синдактилия и мукозно засягане (анална, езофагиална, уретрална и ларингеална стеноза); 3) Асоциирани находки: нокътна дистрофия, ектропион, палмоплантарна каретодермия, левкоплакия, спиноцелуларни карциноми, скелетни аномалии, периодонтит и алиоми, squamous cell carcinomas, skeletal abnormalities, periodontitis and зъбно увреждане. Наличието на 4 главни криерии прави диагнозата сигурна. Наличието на 3 главни и 2 малки критерия прави диагнозата вероятна, а наличието на 2 главни и 2 малки критерии или асоциирани сиптоми прави диатнозата по-малко възможна. При нашата пациентка бяха налице всичките 5 главни критерии, както и от допълнителните засягане на устната лигавица и ноктите, ектропион, спиноцелуларен карцином, периодонтитис и лошо запазени зъби.

До момента липсват изследвания на микроциркуацията при ЕБ и синдрома на Kindler. Ето защо ние си поставихме за цел да определим промените в микроциркулацията на околонокътния вал използвайки неинвазивна дигитална видеокапиляроскопия. Ние наблюдавахме изразени изменения в капилярите на ръцете с главните белези на капилярна неонагиогенеза, включващи удължени бримки, изключително нагънати, с тип на хръсталак и клони на дърво, тънки, разклонени и с анастомози по-между си капиляри. Наличието на уголемени и гигантски капиляри затруднява диференциалната диагноза. Освен това, външният вид на кожата на ръцете на пациентката създава впечатление у общопрактикуващите лекари и ревматолозите, че пациентката страда от автоимунно заболяване на съединителната тъкан. Обаче, пациентката не съобщава за наличие на вазоспастични епизоди, провокирани от студ, и имунологичните й тестове са отриателни. Ние считаме, че наблюдаваната ангиогенеза представлява адаптивен механизъм, който компенсира загубата на капиляри в резултат на хронична периунгвална травма. Ролята на установената сензорна полиневропатия може да се дисктуриа допълнително.

Ние считаме, че това е първото съобщение на морфологичните промени на микроциркулацията при Kindler syndrome. Необходими са нови проучвания върху по-голям брой пациенти за да се потвърди значението на наблюдаваните отклонения в капиляроскопската картина при ЕБ.

5.4.2. Капиляроскопска картина при M. Rendu-Osler

Morbus Rendu-Osler (Telangiectasia hereditaria haemorrhagica) е генетично заболяване засягащо 1/5 000-10 000 човека (114, 138, 182). Унаследява се автозомно-доминантно с различна пенетрантност, като понастоящем са идентифицирани 4 гена, които го обуславят. Заболяването се характеризира с кожно-лигавични телеангиектазии и артерио-венозни малформации локализирани в назофаринкса, мозъка, белия дроб, черния дроб, слезката, стомашно-чревния и уринарния тракт. Манифестира се най-често след 30-40-год възраст с епистаксис и гастроинтестинално кървене. Лечението е симптоматично и зависи от индивидуалните прояви.
Morbus Rendu-Osler (Telangiectasia hereditaria haemorrhagica) е рядко генетично заболяване засягащо 1/5000-10000 индивиди. Унаследява се автозомно-доминантно с различна пенетрантност, като понастоящем са идентифицирани 4 гена, които го обуславят. Генетичните мутации влияят върху трансформиращия растежен фактор beta (TGF-b) и имат за последица дисрегулация на ангиогенезата с развитие на абнормална васкуларна архитектура в областта на болестните лезии. Заболяването се характеризира с кожнолигавични телеангиектазии и артериовенозни малформации локализирани в назофаринкса, мозъка, белия дроб, черния дроб, слезката, стомашночревния и уринарния тракт. Манифестира се най-често след 30-40-год възраст с епистаксис и гастро-интестинално кървене. Диагнозата се поставя с помощта на клиничните критерии на Curacao, 1999 (183). Лечението е симптоматично и зависи от индивидуалните прояви. При навременно разпознаване и адекватно контролиране на хеморагиите прогнозата за пациентите е добра.

Таблица 34. Генни мутации при M. Rendu - Osler.

Генна мутация	**Хромозома**	**Тип на заболяването**
ENG	9	HHT – 1
ALK1	12	HHT – 2
RASA1	5	HBT (Hereditary benign teleangiectasia)
MADH4	18	JPHT (Juvenile polyposis overlap syndrome

Таблица 35. Диагностични критерии на Curacao за M. Rendu – Osler (183).

Критерии на Curacao (1999)
Епистаксис (в 90%)
Телеангиектазии (в 75%)
Висцерални лезии (в до 30%)
Фамилност (в 80%)

Описание на случай
При пациетка на 55 год., с 10 годишна давност на заболяването е извършена видеокапиляроскопия на околонокътния вал на пръстите на двете ръце с увеличение 160 и 450 пъти.

Капиляроскопия.
На фона на участъци с леко изразена спастичност или спастикоатония се наблюдават огромни, силно дилатирани капиляри, единични и на групи, наподобяващи гроздове. На места се наблюдават мрежи от удължени и умерено дилатирани капиляри с анастомози между тях. Кръвотокът е с нормална скорост, непрекъснат в дилатираните и с кратки прекъсвания в останалите капиляри. (***Атлас – фигура 10***)

Дерматологичен статус: Ангиектазии по лицето, устните, твърдото небце, гърба на ръцете и пръстите.

Нативна дерматоскопия (увел. 60х): Наблюдават се ангиектазии и телеангиектазии в областта на околонокътния вал.

Друга параклиника: б.о.

Обсъждане
Нашите резултати са в съответствие с тези на други автори (114, 115, 138). Наблюдаването на мегакапиляри се приема за отличителна черта на заболяването, като тяхното развитие се обяснява с генетично обусловената абнормална ангиогенеза.
В заключение, видеокапиляроскопията на околонокътния вал е достъпен неинвазивен метод, който може да бъде полезен за ранно откриване на наличието на телеангектазии, един от четирите диагностични критерии за заболяването.

6. ИЗВОДИ

1. Капиляроскопското изследване се извършва предимно от специалисти по ревматология, професионални заболявания и дерматология, работещи обикновено в университетска болница. У нас капиляроскопията се извършва от по-възрастни лекари, с използване на по-стари модели капиляроскопи, без специализиран софтуер и без използване на скали за оценка. Водещ начин на обучение е самообучението чрез посещение на научни форуми и ползване на атласи и книги. Най-честото показание за извършването й е първичен и вторичен феномен на Рейно. Всички извършващи изследването считат, че то е увеличава техните диагностични способности. Нарастването на броя на желаещите да извършват капилроскопия със съвременни техники налага осигуряване на подходящи форми на специализирано обучение.

2. Капиляроскпоската картина при здрави лица се характеризира с добра видимост, ясен и розов фон, нормален брой, ширина, дължина и нагънатост на капилярите, и видим кръвоток. При здрави лица могат да се наблюдават с ниска честота дилатирани и нагънати капиляри, и микрохеморагии, докато наблюдението на гигантски капиляри и загуба на капиляри се счита за изключение.

3. Капиляроскопската картина при заболявания със смутена микроциркулация се характеризира с различна честота и вид на белезите за патологично смутена микроциркулация. Най-изразени смущения се наблюдават при пациентите с ПСС, изразяващи се с преобладаване на намалена видимост, замъглен фон, блед цвят на полето, намален брой капиляри, еднакво наличие на спастичност и спастикоатония, скъсени и силно нагънати капиляри. При ФР се наблюдава преобладаващо спастичност на капилярите, при ЛЕС – спастикоатония, а при РА капиляроскопската картина е най-слабо променена и се доближава до тази на здравите лица. Най-голяма диагностична стойност има наблюдаването на т.н. “склеродермичен тип” капиляроскопска картина, който е налице при 75% от болните с ПСС, при 13% от болните с ЛЕС и при нито един от болните с ФР и РА.

4. Пациентите със заболявания, протичащи със смутена микроциркулация показват нарушено качество на живот във всички негови аспекти. Най-подходящ за оценка на тези нарушения е инструментът Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ).

5. Съвременното видеокапиляроскопско изследване представлява достъпен неинвазивен инструментален метод, позволяващ ранно откриване, обективна оценка и проследяване на белезите на смутена микроциркулация при различни заболявания.

В заключение, нашите проучвания показват, че познаването, използването и правилното интерпретиране на капиляроскопското изследване има голяма практическа стойност в ежедневната практика на дерматолога и ревматолога.

7. ПРИНОСИ

Оригинални приноси

1. За първи път е извършено проучване за определяне на степента на познаване и използване на капиляроскопското изследване от българските и европейските лекари.

2. За първи път са съобщени капиляроскопските промени при епидермолизис булоза, вариант синдром на Киндлер.

Потвърдителни, оригинални за България приноси

1. За първи път са съобщени капиляроскопските промени при М. Рендю-Ослер.

2. За първи път е извършена оценка на качеството на живот при пациенти със смутена периферна микроциркулация.

Потвърдителни приноси

1. С помощта на съвременна видеокапиляроскопска техника е проучена капиляроскопската картина при здрави индивиди.

2. С помощта на съвременна видеокапиляроскопска техника е проучена капиляроскопската картина при пациенти със смутена периферна микроциркулация.

Приноси с практическо-приложен характер

1. За първи път у нас е въведено използване на съвременна видеокапиляроскопска техника за извършване на видеокапиляроскопско изследване.

8. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

8.1. Публикации в чуждестранни списания

1. Dobrev H, **Vutova N**. Nailfold capillaroscopic changes in Kindler syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2015, 4 (4): 214-6. [ISSN: 2186-3644]

8.2. Публикации в български списания

2. Добрев Х, **Вутова Н**. Роля на видеокапиляроскопията за ранно диагностициране и мониториране на системната склеродермия. *Medical Magazine*, 2015, 15: 54-61.

3. Добрев Х, **Вутова Н**. Акроцианоза и перниони. Етиопатогенеза, клинична и капиляроскопска картина, лечение. *Medical Magazine*, 2015, 20: 34-39.

8.3. Публикации в сборници

4. **Вутова Н**, Христова Р, Ночева Д, Добрев Х, Ненова И. Капиляроскопски промени при Morbus Rendu-Osler. *Сборник с постери и презентации*, Трета национална конференция за редки болести, 14-15 септември 2012, Пловдив, стр. 88. (ISSN 1314-3581) http://raredis.org/pub/Newsletter/Conference_Book_2012_LQ.pdf

5. **Вутова Н.**, Добрев Х. Капиляроскопски промени при epidermolysis bullosa. *Сборник с постери и презентации*, V-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, 26-27 септември 2014, Пловдив. Изд. БАПОН, Пловдив. 2014: 98. (ISSN 1314-3581)

6. **Вутова Н**, Добрев Х. Вторичен феномен на Рейно, индуциран от химиотерапевтични лекарствени средства. *Scientific Research of the Union of Scientist in Bulgaria - Plovdiv*, Series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Internaional Conference of Young Scientists, 11-13 June 2015, Plovdiv. 2015, 17: 107-110. [ISSN 1311-9427].

8.4. Научни съобщения

1. **Вутова Н**, Добрев Х.. Capillaroscopy findings in Morbus Rendu-Osler (Teleangiectasia Hereditaria Haemorrhagica). *Salzburg Medical Seminars* - Salzburg Weill Cornell Seminar in Dermatology, Weill Cornell Medical College, June 16–22, 2013, Salzburg, Austria.

2. **Вутова Н**., Р. Христова, Д. Ночева, Х. Добрев, И. Ненова. Капиляроскопски промени при Morbus Rendu-Osler (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica). *Трета национална конференция за редки болести и лекарства сираци*, 14-15.09. 2012 год., гр. Пловдив, Новотел Пловдив.

3. **Вутова Н**., Х. Добрев**.** M. Rendu-Osler. *Начален курс по капиляроскопия*, 15-21.11.2012 год., гр. Пловдив, Пети учебен ден.

4. **Вутова Н.**, Добрев Х. Капиляроскопски промени при epidermolysis bullosa. *V-та Национална конференция за редки болести и лекарства сираци*, 26-27 септември 2014, Пловдив. Изд. БАПОН, Пловдив. 2014

6. **Вутова Н**, Добрев Х. Вторичен феномен на Рейно, индуциран от химиотерапевтични лекарствени средства. *Internaional Conference of Young Scientists*, 11-13 June 2015, Plovdiv. 2015. [ISSN 1311-9427].

10. РЕЗЮМЕ

Въведение: Капиляроскопията представлява неинвазивна техника за *in vivo* наблюдение на периферната микроциркулация, най-често в областта на нокътната гънка. Тя се извършва с помощта на стереомикроскоп, дерматоскоп, офталмоскоп, фотомакрофотографска система с различно увеличение. Видеокапиляроскопията е подобрен вариант на метода, при който се използват аналогови или дигитални видеокамери, оборудвани с лещи, позволяващи увеличение от 20х до 1000х. Получаваните с тях изображения могат да се наблюдават на монитор или персонален компютър, както и да бъдат съхранявани, анализирани и сравнявани с помощта на специализиран софтуер. Използването на имерсия и поляризирана светлина допълнително подобрява визуализирането на кожните капиляри. Методът е изключително полезен при диагностициране на заболявания, протичащи със смутена микроциркулация на кожата.

Цел и задачи: Да се проучи приложението и практическата стойност на дигиталната видеокапиляроскопия в диагностиката на заболявания със смутена кожна микроциркулация. Задачи: (1) Да се определи степента на познаване и използване на капиляроскопското изследване от българските и европейските лекари; (2) Да се определи капиляроскопската находка при здрави лица; (3) Да се определят капиляроскопските промени при пациенти с феномен на Рейно, прогресираща склеродермия, системен лупус, ревматоиден артрит и някои редки заболявания; (4) Да се извърши оценка на качеството на живот при пациенти със смутена периферна микроциркулация; (5) Да се въведе в практиката извършването на дигитална видеокапиляроскопия при диагностициране и проследяване на различни заболявания.

Материал и методи: (1) Степента на познаване и използване на капиляроскопията е проучена всред 151 лекари (29 от България и 122 от чужбина) с помощта на анкетен метод; (2) и (3) Капиляроскопската находка при 51 здрави лица и 216 пациенти е изследвана с помощта на три модела видеодерматоскопи и видеокапиляроскопи с увеличение 60-500х и използване на имерсия и поляризирана светлина; (4) Качеството на живот е оценено при 61 пациенти с ревматични заболявания с помощта на общи и болестно-специфични въпросници.

Резултати: (1) Капиляроскопското изследване се извършва предимно от специалисти по ревматология, професионални заболявания и дерматология, работещи обикновено в университетска болница. В сравнение с чужбина, у нас капиляроскопия се извършва от по-възрастни лекари, с използване на по-стари модели капиляроскопи, без специализиран софтуер и без използване на скали за оценка. Водещ източник на знания е самообучението

чрез посещение на научни форуми и ползване на атласи и книги. Най-честото показание за извършването на капиляроскопия е първичен и вторичен феномен на Рейно. Всички лекари извършващи изследването считат, че то увеличава техните диагностични способности; (2) Капиляроскпоската картина при здрави лица се характеризира с добра видимост, ясен и розов фон, нормален брой, ширина, дължина и нагънатост на капилярите, и видим кръвоток. При здрави лица могат да се наблюдават в ниска честота дилатирани и нагънати капиляри, и микрохеморагии, докато наблюдението на гигантски капиляри и загуба на капиляри се счита за изключение.
(3) Капиляроскопската картина при заболявания със смутена микроциркулация се характеризира с различна честота и вид на белезите за патологично смутена микроциркулация. Най-изразени смущения се наблюдават при пациентите с ПСС, изразяващи се с преобладаване на намалена видимост, замъглен фон, блед цвят на полето, намален брой капиляри, еднакво наличие на спастичност и спастикоатония, скъсени и силно нагънати капиляри. При ФР се наблюдава преобладаващо спастичност на капилярите, при ЛЕС – спастикоатония, а при РА капиляроскопската картина е най-слабо променена и се доближава до тази на здравите лица. Най-голяма диагностична стойност има наблюдаването на т.н. “склеродермичен тип” капиляроскопска картина, който е налице при 75% от болните с ПСС, при 13% от болните с ЛЕС и при нито един от болните с ФР и РА; (4) Пациентите със заболявания, протичащи със смутена микроциркулация показват нарушено качество на живот във всички негови аспекти. Най-подходящ инструмент за оценка на тези нарушения е Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ).
Изводи: (1) Нарастването на броя на желаещите да извършват капиляроскопия със съвременни техники налага осигуряване на подходящи форми на специализирано обучение; (2) При здрави индивиди, както и при всяко от изследваните заболявания се наблюдават неспецифични и специфични капиляроскопски промени, чието познаване и правилно интерпретиране подпомага уточняването на диагнозата, проследяването на еволюцията на заболяването и ефекта от приложеното лечение. (3) Извършването на оценка на качеството на живот при пациентите съдейства за по-доброто менъджиране на тяхното заболяване.
Заключение: Нашите проучвания показват, че познаването, използването и правилното интерпретиране на капиляроскопското изследване има голяма практическа стойност в ежедневната практика на дерматолога, ревматолога и профпатолога. Методът е неинвазивен, лесно достъпен и особено полезен при диагностициране и проследяване на смущенията в периферната микроциркулация.
Ключови думи: капиляроскопия, видеокапиляроскопия.

11. SUMMARY

Introduction: Capillaroscopy is a non-invasive technique for *in vivo* monitoring of peripheral microcirculation, most commonly of the nail fold. It is performed by using a stereomicroscope, dermatoscope, ophthalmoscope, photomicrograph system with different magnification. Videocapillaroscopy is an improved version of the method, which uses analog or digital video cameras, equipped with lenses that allow magnification from 20x to 1000x. The images obtained with them can be observed on a monitor or personal computer, as well as be stored, analyzed and compared using specialized software. The use of immersion and polarized light further improves the visualization of skin capillaries. The method is extremely useful in diagnosing diseases with disturbed microcirculation of the skin.

Aim and objectives: To study the application and practical value of digital videocapillaroscopy in the diagnosis of diseases with impaired skin microcirculation. Objectives: (1) To determine the degree of knowledge and use of capillaroscopic examination by Bulgarian and European physicians; (2) To determine the capillaroscopic findings in healthy subjects; (3) To determine the capillaroscopic changes in patients with Raynaud's phenomenon, progressive scleroderma, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and some rare diseases; (4) To assess the quality of life in patients with impaired peripheral microcirculation; (5) To introduce in practice the performance of digital videocapillaroscopy in diagnosing and monitoring various diseases.

Materials and methods: (1) The degree of knowledge and use of capillaroscopy was studied among 151 phisicians (29 from Bulgaria and 122 from abroad) using a survey method; (2) and (3) The capillaroscopic findings in 51 healthy subjects and 216 patients were examined using three models of videodermatoscopes and videocapillaroscopes with a magnification of 60x - 500x and using immersion and polarized light; (4) The quality of life was assessed in 61 patients with rheumatic diseases with the help of general and disease-specific questionnaires.

Results: (1) The capillaroscopic examination is performed mainly by specialists in rheumatology, occupational diseases and dermatology, usually working in an university hospital. Compared to abroad, in our country capillaroscopy is performed by older doctors, using older models of capillaroscopes, without specialized software and without the use of evaluation scales.

The leading source of knowledge is self-learning through visits to scientific forums and the use of atlases and books. The most common indication for capillaroscopy is a primary and secondary Raynaud's phenomenon. All physicians performing the test believe that it increases their diagnostic abilities; (2) The capillaroscopic picture in healthy subjects is characterized by good visibility, clear and pink background, normal number, width, length and folding of the capillaries, and visible blood flow. In healthy individuals, dilated and folded capillaries and microhemorrhages may be observed at a low frequency, while the observation of giant capillaries and capillary loss is considered an exception.

(3) The capillaroscopic picture in diseases with disturbed microcirculation is characterized by different frequency and type of signs for pathologically disturbed microcirculation. The most pronounced disorders are observed in patients with systemic sclerosis, characterized by a predominance of reduced visibility, blurred background, pale field color, reduced number of capillaries, equal presence of spasticity and spasticotonia, shortened and strongly folded capillaries.
In Raynaud's phenomenon, there is a predominance of capillary spasticity, in lupus erythematosus - spasticoatonia, and in rheumatoid arthritis the capillaroscopic picture is at least altered and approaches that of healthy individuals. The greates diagnostic value has the observation of the so-called "scleroderma - type" capillaroscopic picture, which is presented in 75% of patients with SS, in 13% of patients with LES and in none of the patients with Raynaud's phenomenon and RA; (4) Patients with diseases with disturbed microcirculation show impaired quality of life in all its aspects. The most appropriate tool for assessing these disturbansies is the Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ).
Conclusions: (1) The increased number of those wishing to perform capillaroscopy with modern techniques requires the provision of appropriate forms of specialized training; (2) In healthy individuals, as well as in each of the examined diseases, non-specific and specific capillaroscopic changes are observed, the knowledge and correct interpretation of which helps to clarify the diagnosis, follow-up the evolution and course of the disease and the effect of the applied treatment. (3) The assessment of life quality index of patients shall contribute to the better management of their disease.
Conclusion: Our studies shows that the knowledge, use and correct interpretation of capillaroscopic examination has great practical value in the daily practice of dermatologists, rheumatologists and occupational pathologists. The method is non-invasive, easily accessible and especially useful in diagnosing and monitoring peripheral microcirculation disorders.
Key words: capillaroscopy, video capillaroscopy.

12. БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам благодарности на:

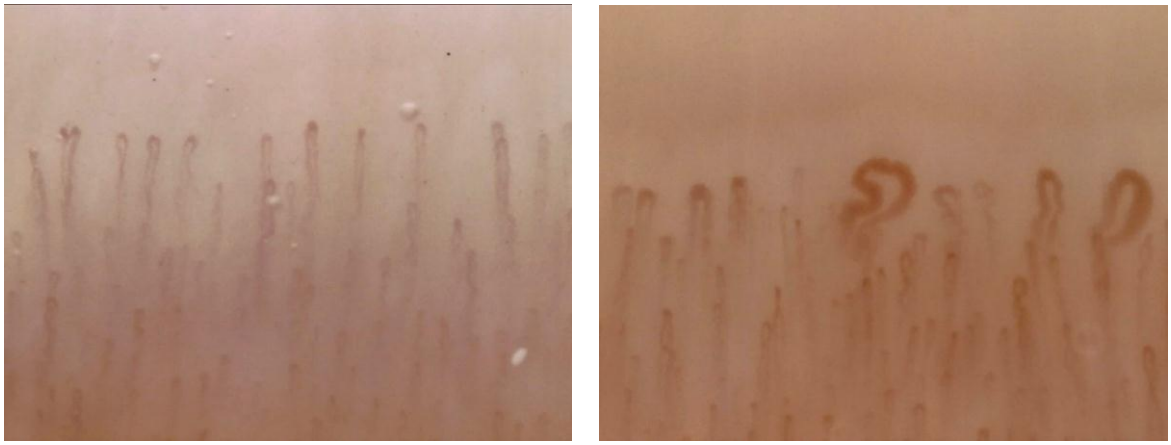
- Моите научни ръководители за съветите, напътствията и помощта по време на съвместната ни работа за осъществяване на дисертационния труд.

- Семейството ми за търпението и безусловната подкрепа.

- Изследваните пациенти за съгласието им за сътрудничество.

АТЛАС

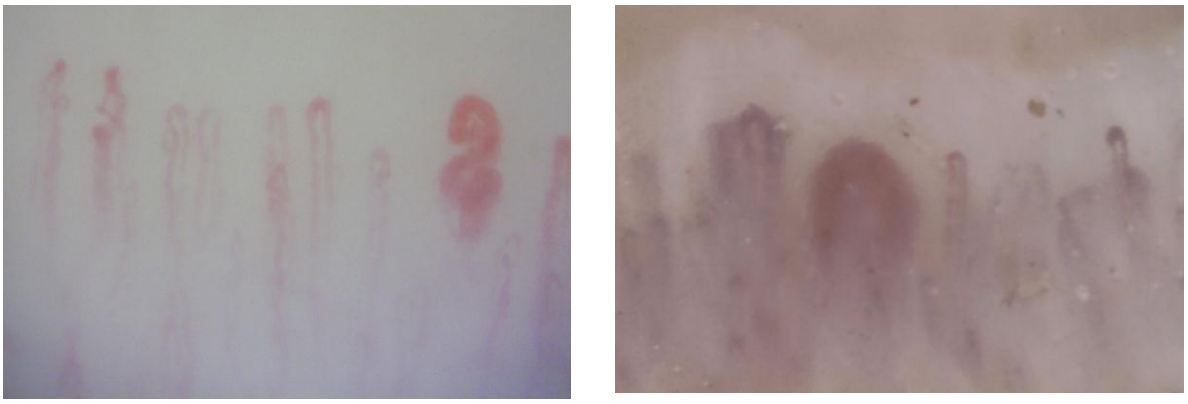
с капиляроскопски изображения



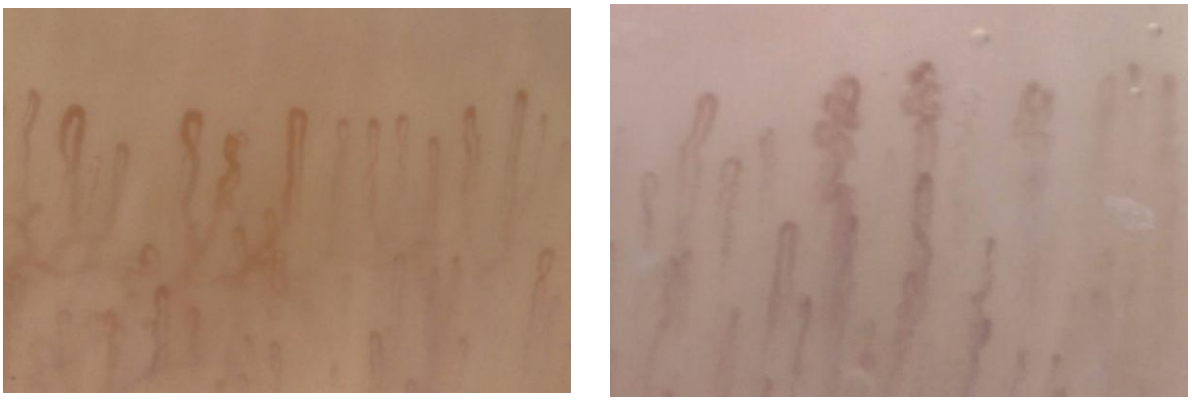
Фигура 1. Капиляроскопска картина при здрав доброволец (ляво) и при пациент с първичен феномен на Рейно (дясно). Увеличение 200х.

Фигура 2. Капиляроскопска картина при акроцианоза (ляво) и пернони (дясно). Увеличение 500х.

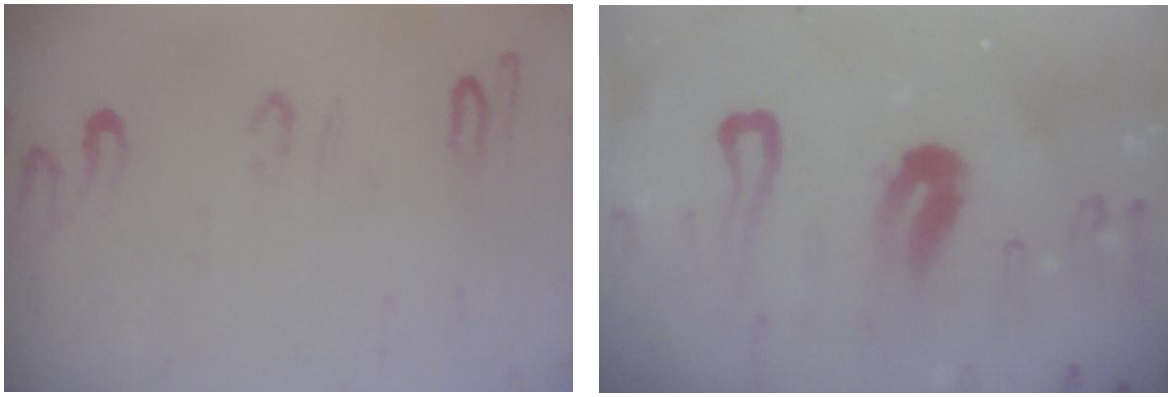
Фигура 3. Склеродермични типове капиляроскопска картина при пациенти със системна склеродермия – “ранен” тип (A), “активен” тип (B) и “късен” тип (C). Увеличение 200x.



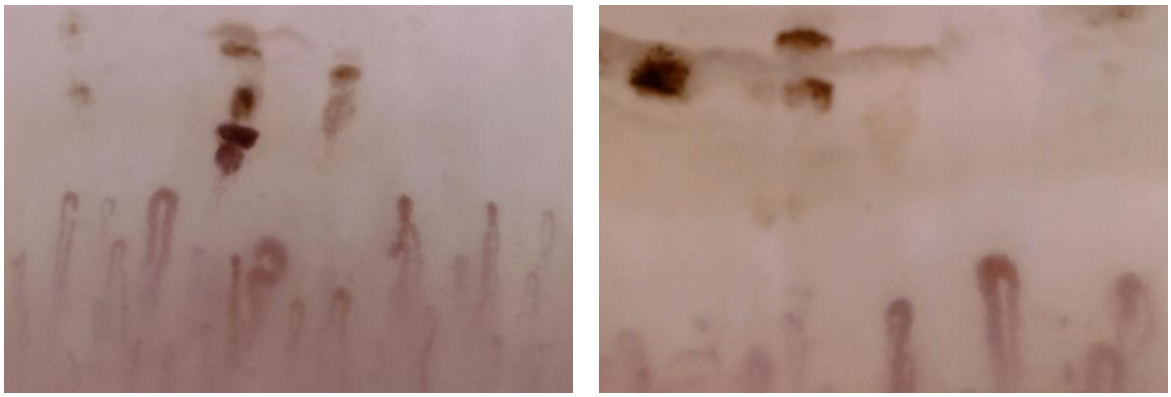
Фигура 4. Дилатирани и гигантски капиляри. Увеличение 500x.



Фигура 5. Слаба и изразена нагънатост. Увеличение 200x.

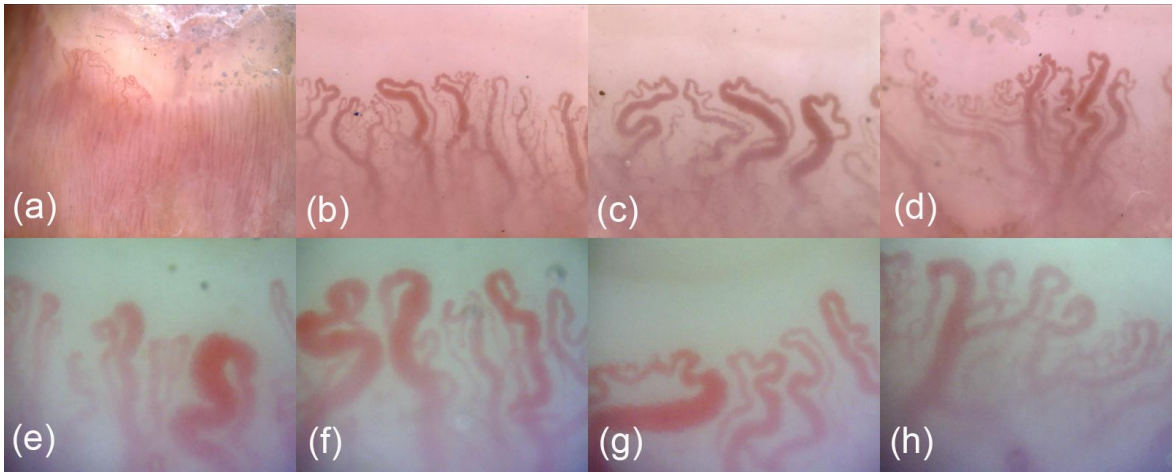


Фигура 6. Спастикоатония. Намален брой капиляри. Увеличение 500х.

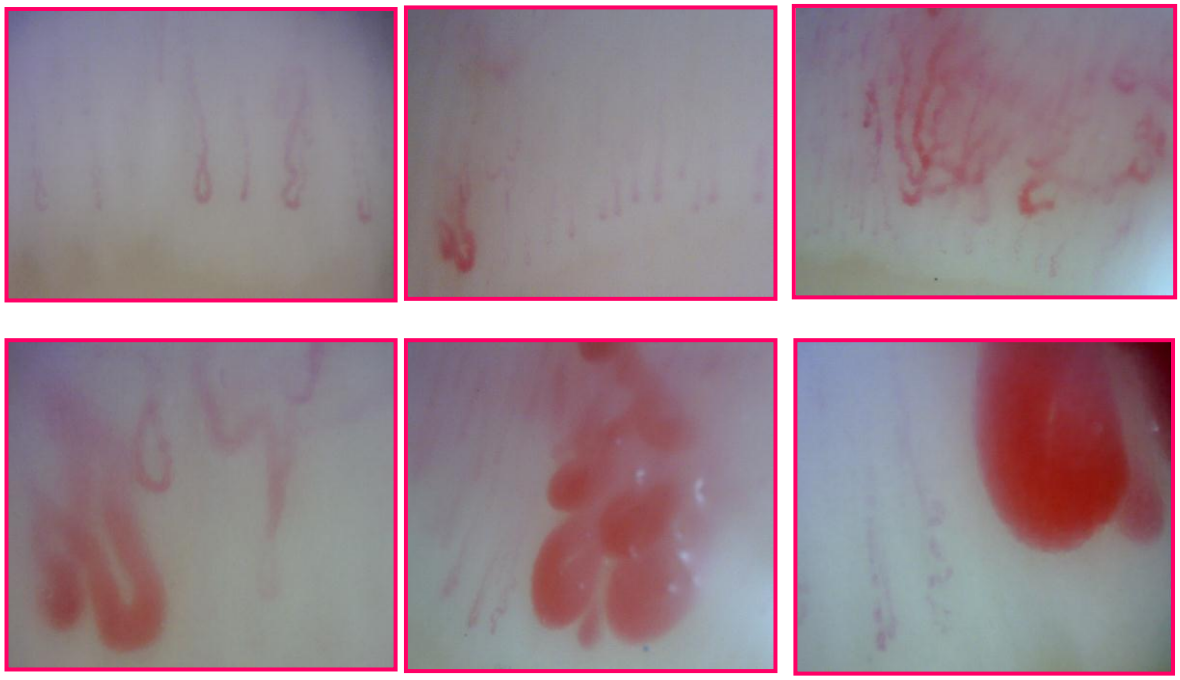


Фигура 7. Хеморагии и тромбози. Увеличение 200х.

Фигура 8. Ангиогенеза. Увеличение 200х (ляво) и 500х (дясно).



Фигура 9. Капиляроскопска находка при болна със Syndroma Kindler: Намален брой капиляри с хетерогенна форма, изразена различна нагънатост, дилатирани и гигантски капиляри, дезорганизация на капилярната мрежа, неоангиогенеза. Увеличение: 60x (a); 200x (b-d); 500x (e-h).



Фигура 10. Капиляроскопска находка при болна с M. Rendu-Osler: спастични, дилатирани и гигантски капиляри. Увеличение 200 (горе) и 500x (долу).