



Посветени на хуманността
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

РОСИЦА КАРАЛИЛОВА, ДМН

СЪВРЕМЕННИ ОБРАЗНИ

ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ

СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

ПЛОВДИВ, 2021

СЪВРЕМЕННИ ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА

Монография

© Автор:

Д-р Росица Каралилова, дм, дмн

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
Медицински университет – Пловдив
Клиника по ревматология, УМБАЛ „Каспела”

© Рецензенти:

Проф. д-р Стоянка Владева, дм

Ревматология,
Тракийски университет – Стара Загора

Доц. д-р Силвия Цветкова, дм

Катедра по образна диагностика,
Медицински университет – Пловдив

© Издателство:

Медицински университет – Пловдив
4002 гр. Пловдив, бул. Васил Априлов № 15А
www.mu-plovdiv.bg

Отдел „Учебна и научна документация“
тел. 032/200-600; www.publisher.mu-plovdiv.bg

ISBN 978-619-237-080-0

© **Всички права запазени.** *Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен или механичен път) и разпространявана под каквато и да било форма без предварителното писмено разрешение на издателството.*

Изказвам дълбоката си благодарност и признателност към моите учители за вдъхновението, любовта към познанието и прекрасния пример.

С благодарност към моето семейство за безграничното търпение, обичта и подкрепата във всяко мое начинание.

Съдържание

Съдържание.....	5
I. Въведение.....	7
II. Изследване на кожа при пациенти със Системна склероза	11
Анализ на кожното засягане при SSc.....	11
Кожна биопсия	12
Физикален преглед – mRSS.....	13
Дюрометрия.....	14
Пликометрия.....	14
Оптична кохерентна томография (Optical Coherence Tomography (OCT) ..	14
Confocal laser microscopy (CM).....	15
Образната фотоплетизмография (IPPG)	16
Ядрено-магнитен резонанс (MRI) на кожа	16
Молекулярният ЯМР	16
Високофреквентна УС	17
Ултрасонографски модифициран Роднан скин скор (mRUSS).....	18
Соноеластографията	21
III. Образни методи на изследване на опорно-двигателен апарат при Системна склероза	31
Ро графия.....	33
Ултрасонография на стави и сухожилия.....	40
MRI на Мускулна тъкан.....	48
IV. Образни методи на изследване на сърдечно-съдова система при Системна склероза	52
Оценка на микроциркулацията с капиляроскопия	52
Методи за оценка на топлоизлъчването – (Инфрочервена) термография... 58	
Лазерно изобразяване: single-point, Laser Doppler, Laser Speckle contrast analysis (LASCA)	59
Оптичното изобразяване с флуоресцентно багрило (FOI).....	61
Ехокардиография, MRI, КАТ на сърце	62
V. Образни диагностични средства за оценка на белия дроб при Системна склероза	73
Рентгенография	73
Компютърна томография с висока резолюция (HRCT) на бял дроб	74
Компютърната томографска ангиография.....	75
Ехография на бял дроб (LUS)	76

Ядрено-магнитен резонанс (MRI).....	87
Молекулярните диагностични методи.....	88
Ултразвукова еластография на белите дробове (LUSWE)	88
VI. Инструментална оценка на гастро-интестинален тракт при Системна склероза	94
Анализ на гастроинтестиналното засягане. Ендоскопско изследване	94
Видеофлуорографското изследване	95
Технологията FLIP (Functional Luminal Imaging Probe).....	97
MRI	97
PET-MRI.....	98
VII. Образна диагностика на бъбречното засягане при Системна склероза	101
VIII. Изследване на други паренхимни вътрешни органи.....	105
Еластография на слезка и черен дроб	105
IX. Ултрасонография на нокътно ложе при пациенти със Системна склероза	111
X. Colour Duplex сонография на периферни артерии при Системна склероза	114
XI. Нови приложения на ултрасонографията в ревматологията.....	117
XII. Заключение	119
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	121

I. Въведение

Системната склероза (SSc) е мултисистемно имуномедиано заболяване с многофакторна етиология, вариабилна клинична симптоматика и лечение с ограничена ефективност [1]. Дискусионните въпроси относно множество аспекти от етиопатогенезата на болестта, клиничното развитие на имунообусловения и фибротичен процес, инвалидизиращ пациентите в различна степен и високият летален риск обуславят социалната значимост на SSc в световен мащаб [2]. От всички ревматологични заболявания SSc остава най-загадъчната и предизвикателна болест и е свързана с най-голяма тежест на заболяемост и смъртност. Въпреки десетилетия на интензивни клинични и фундаментални изследвания, както и десетки клинични проучвания, причините и патофизиологичните механизми на заболяването остават до голяма степен извън нашите възможности и все още липсват ефективни терапии, модифициращи болестта. Причините за бавния напредък в полето на SSc са много. Те включват забележителната хетерогенност на болестта, нейните мултиорганни прояви, ниската честота на разпространение, ниското ниво на обществена осведоменост.

SSc принадлежи към широк спектър от заболявания на съединителната тъкан, характеризиращи се с хронично възпаление от аутоимунен произход [3]. Най-отличителните характеристики на SSc включват патологични промени в малките кръвоносни съдове, производство на аутоантитела и фиброза на кожата, белите дробове, стомашно-чревния тракт, слезката, мускулно-скелетната система и пикочните пътища [4, 14]. Отличава се с висока болестност и свързано с нея нарушено качество на живот и с висока смъртност [4, 5]. SSc засяга по-често жените (в отношение 4:1 до 9-10:1), като средното начало е на възраст 30-50 години. При чернокожите пациенти има по-висока заболяемост, отколкото при други етнически групи. Има определени групи, които са изложени на по-голям риск и се установяват много географски вариации. Предполага се връзка с генетичен фактор в патогенезата на това заболяване. Докладите за фамиленост при SSc също показват подкрепа за генетичните основания на SSc. Процентът на заболяемост изглежда стабилен в продължение на няколко десетилетия както в Европа, така и в САЩ [6–10]. Ефикасността на съвременното лечение позволи да се подобри преживяемостта на тези пациентите. В миналото, склеродермната ренална криза беше основната причина за смъртност при пациенти със SSc, докато в днешни дни най-честата причина за смъртност е белодробното засягане – белодробна хипертония (PH) и / или белодробна фиброза [11].

Диагностичните критерии за SSc все още не са универсални. Понастоящем се прилагат новите класификационни критерии на EULAR/ACR (European League Against Rheumatism и American College of Rheumatology) от 2013 година [12]. Въз основа на кожното засягане, SSc се разделя на два клинични фенотипа – ограничена кожна системна склероза (lcSSc) и дифузна кожна системна склероза (dcSSc). Заболяването се характеризира с изключителна клинична хетерогенност [14]. Това затруднява своевременната диагноза, която често е закъсняла, особено като се има предвид ниската честота на разпространение на заболяването. Предизвикателство се явяват скринингът и мониторингът относно засягане на таргетните органи. В много случаи те остават скрити, докато не настъпи трайно увреждане в тях. Съществена неудовлетворена потребност при SSc е липсата на ефективно лечение на системните усложнения [15].

В исторически план през годините са прилагани редица методики както неинвазивни, така и инвазивни, в диагностичния процес при пациентите със SSc, за оценка и стадиране на органното засягане при това заболяване. Една част от тях са изгубили своето място и значение и имат историческа стойност, а друга са станали неотменна част от инструментариума на ревматолога. Диагностичният процес при пациентите в ранните стадии на SSc е труден. Необходимостта от обективни, адекватни и лесно достъпни методи за оценка на морфологичните промени на кожата и вътрешните органи, особено в ранната фаза, доведе до нарастващия брой на прилаганите образни техники през последните десетилетия [14, 15]. Увеличават се и проучванията върху тяхната сензитивност, специфичност, акуратност и диагностична сила. Това се отнася както за диагностициране на заболяването, така и за оценка на активността, прогнозата и мониториране на терапията [14, 15]. Нараства значимостта и мястото на ултрасонографията (УС) в изследването на пациенти със Системните заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ), в това число и при SSc. Този образен "биомаркер" се превърна в незаменим инструмент в ръцете на съвременния ревматолог [16, 17]. Реалните нови възможности пред ревматолозите са изучаване и приложение на други видове сонография, като УС изследване на съдовото ангажиране (на микро- и макро-циркулаторно ниво), кожа, бял дроб, нокти, вътрешни органи [18, 19].

Първите приложения на УС техники в ревматологията са за оценка на ставните и периставни структури при възпалителни и дегенеративни заболявания. Впоследствие се разширява полето на приложение и обхваща и други заболявания, като SSc. Освен това, основните нови тенденции са свързани с разработването на нови технически инструменти, които да помогнат в

справянето с някои от ограниченията на конвенционалната ултразвукова оценка. Междувременно се наблюдава нарастващ интерес към прилагането на УС отвъд ставните и периставни структури, в оценката на вътрешните органи. Нещо повече, редица изследователски колективи прилагат образните диагностични средства с предиктивна цел в опит да предскажат органно засягане, а оттам и възможността за своевременна терапевтична намеса с оглед предотвратяване на тъканна увреда.

В настоящото ръководство ще бъдат разгледани последователно основните органи прояви на заболяването и инструменталните методи за тяхната оценка, както утвърдени такива, така и съвременни и актуални образни модалности. Наред с това ще се предостави критичен анализ на ограниченията на методиките, както и новите области на приложение на ултразвук в ревматологията. Не е случайно обстоятелството, че е отделена голяма част от настоящия труд на съдовото засягане. Съвременните възгледи за природата на SSc са, че това е "съдова болест" [20]. На фона на настоящите познания за същността на това заболяване, известно е, че паралелно с това протичат процеси на фиброза. Ето защо, от друга страна, обърнато е задълбочено внимание на достъпните за съвременния ревматолог методики – Ултрасонографията с нейните модалности - с оглед възможностите, които притежава за ранна диагностика и обективна оценка на настъпващите промени за ефективно проследяване на терапевтичните ефекти при пациентите с това предизвикателно заболяване.

1. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 137–152.
2. Каралилова Р. Образни и серумни биомаркери за белодробно и ставно включване при пациенти със системна склероза. Дисертационен труд за присъждане на научна степен "доктор на науките". 2020.
3. Campbell P, LeRoy E. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 1975;4:351–68.
4. Wigley F. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001–8.
5. Avouac J, Franssen J, Walker U, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011;70:476–81.
6. Denton C, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017, 390, 1685–1699.
7. Katsumoto T, Whitfield M, Connolly M. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2011, 6, 509–537.
8. Medsger T. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2003, 29, 255–273.
9. Medsger T. Classification, prognosis. In *Systemic Sclerosis*, 2nd ed.; Clements, P.J., Furst, D.E., Eds.; Lippincott Williams and Williams: Philadelphia, Pennsylvania, 2004; pp. 17–28.
10. Mayes M. Scleroderma epidemiology. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2003, 29, 239–254.

11. Highland K, Garin M, Brown K. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 28, 418–429.
12. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, 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), 1747–1755.
13. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes determined by cluster analysis and their survival in the prospective European scleroderma trials and research cohort of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(9):1553–70. <https://doi.org/10.1002/art.40906>.
14. Rutka K, Garkowski A, Karaszewska K, Ĺebkowska U. Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 248. <https://doi.org/10.3390/jcm10020248>
15. Wolf M, Montesi S. Novel Imaging Strategies in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Aug 12;22(9):57. doi: 10.1007/s11926-020-00926-3. PMID: 32785794.
16. А. Баталов. Ставна ехография в съвременната ревматология. Медицинско издателство Лакс БУК, 2013.
17. Т. Сапунджиева, Р. Каралилова, А. Баталов. Musculoskeletal ultrasound in rheumatology – new horizons. *Folia Medica* 2020, 62(1): 7-16 DOI: 10.3897/folmed.62.e47772.
18. Р. Каралилова, З. Баталов. Нови ултрасонографски техники при системна склероза. *MEDICAL Magazine*. ISSN 1314 – 9709. 38, 02/2017, 82 – 85.
19. Р. Каралилова, Т. Сапунджиева, З. Баталов. Органно включване при системна склероза. *MEDICAL Magazine*. ISSN 1314 – 9709. XLV, 09/2017, 76-80.
20. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley F. Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1953–1962. doi: 10.1002/art.37988.