

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Kapiliaroskopinių pokyčių dinamika po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos sergant sistetine skleroze. Literatūros apžvalga ir klinikinio atvejo analizė

Dynamics of Capillaroscopic Changes After Autologous Stem Cell Transplantation in Systemic Sclerosis. Literature Review and Clinical Case Analysis

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Miglė Tareilytė** VI kursas, 15 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos – traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Rita Rugienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Irena Butrimienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas: migle.tareilyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Sisteminė sklerozė yra nepagydoma jungiamojo audinio liga, kurios viena iš patogenezės grandžių yra smulkiųjų kraujagyslių vaskulopatija. Kapiliarų pažeidimas, pasireiškiantis Reino sindromu, neigiamai veikia sergančiųjų gyvenimo kokybę, nes sąlygoja skausmą, rankų funkcijos sutrikimą, pirštų galų opėjimą, galintį komplikuotis gangrena bei amputacijomis ir sukelti neįgalumą. Tradicinis imunosupresinis gydymas stabilizuoja ligą, bet ženklesnio teigiamo poveikio vaskulopatijai neturi. Yra žinoma, kad autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija stabdo fibrozės progresavimą, autoimuninės sistemos aktyvaciją, stabilizuoja vidaus organų funkciją, tačiau iki šiol nedaug žinoma kaip ji veikia mikrocirkuliaciją, kapiliarų regeneraciją. Šiame darbe aprašomas klinikinis atvejis, kai sisteminė skleroze sergančiai pacientei dėl sparčiai progresuojančio plaučių funkcijos pažeidimo, blogėjančios odos ir plaučių būklės bei blogą prognozę lemiančių imunologinių rodiklių nuspręsta taikyti autologinių kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją. Po transplantacijos pagerėjo ne tik klinikinė pacientės būklė, sustojo intersticinės plaučių ligos progresija, sumažėjo odos induracija, sugijo pirštų galų opos, bet ir nustatytas žymus mikrocirkuliacijos pagerėjimas – kapiliaroskopiniuose vaizduose akivaizdžiai padidėjo kapiliarų tankis, išnyko anksčiau stebėti platūs avaskuliniai plotai, nebeaptikta gigantinių kapiliarų, mikrohemoragijų, normalizavosi kapiliarų architektūra. Kapiliaroskopinis vaizdas pakito iš vėlyvo sisteminėi sklerozei būdingo į normalų. Šis klinikinis atvejis ir darbe aptariami literatūros duomenys rodo, kad autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija turi ženklią teigiamą poveikį mikrocirkuliacijai, kapiliarų morfologiniam vaizdai ir regeneracijai.

Raktažodžiai: autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija, kapiliaroskopija, sisteminė sklerozė.

SUMMARY

Systemic sclerosis is an incurable connective tissue disease with small vessel vasculopathy as one of the main aspects in its pathogenesis. Capillary damage adversely affects the quality of life by causing pain, impairment of hand function and ulceration of the fingertips, which can lead to gangrene, amputations and disability. Conventional immunosuppressive treatment stabilises the disease, but has no significant beneficial effect on vasculopathy. Autologous haematopoietic stem cell transplantation modifies fibrosis, activation of the autoimmune system and stabilises the function of the internal organs, but its effect on microcirculation and capillary regeneration is still largely unknown. In this paper, we report a clinical case of a patient with systemic sclerosis who, due to rapidly progressive lung

and skin damage and positive immunological markers, was treated with autologous haematopoietic cell transplantation. After transplantation, the microcirculation significantly improved, with a marked increase in capillary density, the disappearance of the wide avascular areas, the absence of giant capillaries, microhaemorrhages and normalisation of capillary architecture. The capillaroscopic pattern changed from late to normal. Also positive effect on skin fibrosis and fingertip ulcers was noticed. This clinical case and literature data show that autologous haematopoietic stem cell transplantation has a significant beneficial effect on microcirculation, capillary morphology and regeneration.

Keywords: autologous haematopoietic stem cell transplantation, capillaroscopy, systemic sclerosis.

ĮVADAS

Sisteminė sklerozė (SS; sklerodermija) yra nepagydoma autoimuninė jungiamojo audinio liga. Nustatyta, kad jos paplitimas siekia 23 atvejus 100 tūkst. gyventojų (1). SS neigiamai veikia tiek fizinę, tiek psichinę pacientų sveikatą, bendrą būklę ir gyvenimo kokybę (2). SS yra heterogeniškas susirgimas, kurio patogenezei būdingi trys pagrindiniai komponentai: smulkiųjų kraujagyslių vaskulopatija, autoantikūnų gamyba ir fibroblastų disfunkcija, dėl kurios padidėja ekstraląstelinio matrikso kaupimasis (3). Tradiciškai yra laikoma, kad SS sukelia sutrikęs jungiamojo audinio metabolizmas, kliniškai pasireiškiantis skirtingo laipsnio odos ir vidaus organų fibroze, tačiau pastaruoju metu ji vis dažniau apibūdinama kaip kraujagyslinė liga. Esant genetinei predispozicijai, imuninės sistemos defektyvumui, veikiant išoriniams veiksniams (šaltis, rūkymas, stresas ir pan.), vystosi mikrovaskuliniai pokyčiai, kurie savo ruožtu aktyvina uždegiminį procesą ir skatina audinių fibrozę (4). Nors šios ligos etiologija iki šiol nėra aiški, tačiau manoma, jog endotelio ląstelių pažeidimas ir apoptozė yra vieni iš esminių veiksnių SS patogenezėje (4). Kraujagyslinės kilmės hipotezę patvirtina faktas, jog sergant SS Reino fenomenas (RF) dažniausiai yra ankstyviausias simptomas, kuris pasireiškia netgi daugiau nei 95% atvejų ir paprastai yra asocijuotas su kapiliarų morfologiniais pakitimais (5). RF apie sisteminę jungiamojo audinio ligą gali perspėti metais ir netgi dešimtmečiais iki pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo (6). Varginantis Reino fenomenas, blogėjanti rankų funkcija – tai vieni dažniausiai išsakomų pacientų nusiskundimų. Dėl RF, odos fibrozės pirštų galuose neretai išsivysto opos – tai sukelia stiprius skausmus, kartais pažeidimas progresuoja iki gangrenos bei pirštų amputacijų. Tai sąlygoja neįgalumą, o normalios rankų funkcijos praradimas apriboja kasdienių gyvenimo veiklų atlikimą (7). Dėl šių priežasčių savalaikė RF diagnostika ir gydymas yra ypatingai svarbūs.

Periferinei mikrocirkuliacijai įvertinti naudojamas neinvazyvus, lengvas ir greitas metodas – nago guolio kapiliaroskopija (8). Jis leidžia ne tik diferencijuoti pirminį RF nuo antrinio, tačiau yra svarbus ir ankstyvoje SS diagnostikoje, ligos sunkumo prognozavime bei gydymo efekto vertinime (9). Sergant SS tokie kapiliaroskopiniai pakitimai kaip gigantiniai, neoangiogeniniai kapiliarai, hemoragijos, avaskuliniai plotai, kapiliarų morfologiniai pokyčiai yra specifiniai ir gali būti aptikti didžiąjai daliai pacientų (8). Su SS asocijuota intersticinė plaučių liga, plautinė hipertenzija ir širdies pažeidimas yra trys pagrindinės pacientų sergančių sunkia SS forma mirties priežastys (10). Šiai dienai SS pilnai išgydyti galimybės nėra, todėl taikomas ligos progresavimą stabdantis gydymas (11). Visgi autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (AKKLT), taikoma gydyti sunkią ir progresuojančią SS, smarkiai prailgina klinikinę remisiją, pacientų išgyvenamumą ir pagerina gyvenimo kokybę (11,12). AKKLT modifikuoja fibrozę ir imuninės sistemos aktyvaciją bei, lyginant su imunosupresine terapija, efektyviau mažina odos induraciją, stabilizuoja vidaus organų funkciją, tačiau iki šiol nedaug žinoma apie AKKLT poveikį mikrovaskulinei morfologijai, endotelio pažeidimui ir kraujagyslių regeneracijai (12–15). Pastaraisiais metais siekiama geriau suprasti, kokį efektą AKKLT turi SS sukeltai vaskulopatijai ir vienas iš geriausių būdų tai padaryti – nago guolio kapiliaroskopijos vertinimas dinamikoje. Užsienio autorių literatūroje šia tema pateikiami negausūs, tačiau tikėtina, labai reikšmingi duomenys, ateityje leisiantys patobulinti SS gydymo efekto vertinimą. Šiame darbe aprašomas sisteminė skleroze sergančios pacientės, kuriai vertinta kapiliaroskopinių pokyčių dinamika prieš ir po AKKLT, klinikinis atvejis ir pateikiama literatūros apžvalga.

KLINIKINIS ATVEJIS

2017 metų vasario mėnesį į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Reumatologijos skyrių hospitalizuota 55 metų pacientė, kuri skundėsi dusuliu fizinio krūvio metu, kosuliu, rankų pirštų balimu, kartais atsiveriančiomis opelėmis pirštų galinėse falangose, veido odos tempimo pojūčiu. Pacientę simptomai vargino jau keletą metų, tačiau iki tol niekur nesikreipė. Vertinant būklę nustatyta, kad veido ir galūnių oda induruota, blizga, rankų pirštai cianotiški, II piršto gale opa, aplink lūpas matomos radialinės raukšlės, sąnariai neskausmingi, patinimo nėra. Bendras kraujo, bendras šlapimo tyrimas, C reaktyvus baltymas (CRB), eritrocitų nusėdimo greitis (ENG), kepenų fermentai, kreatininas, glomerulų filtracijos greitis – visi tyrimai be pakeitimų. Autoantikūnų tyrimuose rasti stipriai teigiami SS-A, Ro-52, Scl-70 bei teigiami SS-B antikūnai. Krūtinės ląstos rentgenografijoje nustatytas abipus fibrozuotas plaučių piešinys, pakitimai ryškesni apatinėse skiltyse. Plaštakų rentgenografijoje stebėti apkalkėjimai dešinės plaštakos II, IV piršto distalinių falangų

projekcijoje. Pacientė konsultuota gydytojo pulmonologo; atlikus plaučių funkcinis testus nustatytas lengvo laipsnio dujų difuzijos sutrikimas (anglies monoksido difuzinė plaučių talpa (DLCO) 64%; norma >75%). Remiantis pacientės skundais, anamneze ir tyrimų rezultatais pacientei diagnozuota lėta progresuojanti sisteminė sklerozė. Paskirtas gydymas metotrexatu 15 mg/sav. bei diltiazemu 90 mg/d.

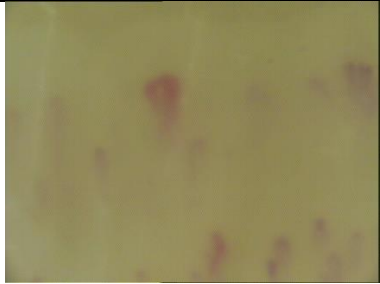
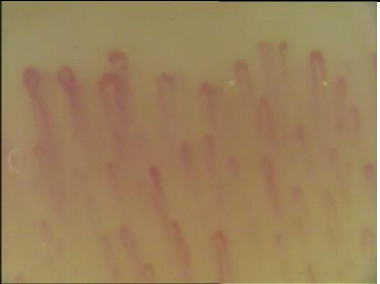
2018 metų kovo mėnesį pacientė į Reumatologijos skyrių hospitalizuota gydymo korekcijai dėl progresuojančio dusulio fizinio krūvio metu. Apžiūros duomenys nuo 2017 metų nepakito – veido, galūnių oda induruota, blizga, rankų pirštai cianotiški, lūpų „kisetas“. Tiriant dėl plautinės hipertenzijos (PH), duomenų už reikšmingą PH nepakako. Pakartotinai vertinta plaučių funkcija – lyginant su 2017 metais tyrimai be dinamikos, išlieka lengvo laipsnio dujų sutrikimas (DLCO 61%). Atlikta krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) – abiejų plaučių apatinėse skiltyse, subpleurinėse dorzalinėse dalyse bei bazaliai matyti susiliejančios, neaiškių ribų, išplitę "matinio stiklo" vaizdo plotai, būdingi SS. Pacientė konsultuota angiochirurgo, dėl blogėjančios mikrocirkuliacijos skirtas vazodilatatorius prostaglandino E1 analogas alprostadilis 20 µg i/v pradžioje, vėliau po 40 µg/d.

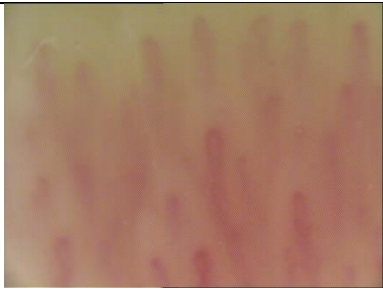
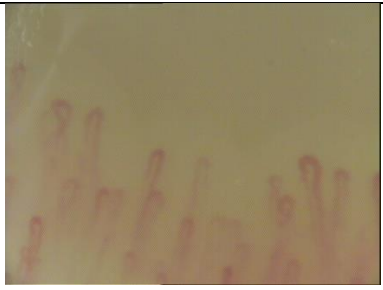
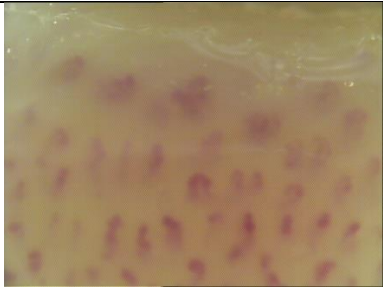
2019-02-28 VUL SK Reumatologijos skyriuje pacienė skundėsi epizodiškai atsiveriančia dešinės rankos II piršto distalinės falangos žaizdele, dažniau pasikartojančiu Reino fenomenu, kietėjančia plaštakų oda, blogėjančia jų funkcija, sustiprėjusiu dusuliu, bendru silpnumu. Apžiūrint matomos išlygintos veido raukšlės, nusmailėjusi nosis, lūpos suplonėjusios, aplink jas matomos radialinės raukšlės. Sukietėjusi, induruota rankų pirštų oda, sutrumpėjusios distalinės pirštų falangos (sklerodaktilija). Auskultuojant plaučius nustatytas susilpnėjęs vezikulinis alsavimas abipus. Opelė dešinės rankos II piršto distalinėje falangoje. Atliktoje nago guolio kapiliaroskopijoje matyti vėlyvieji SS būdingi pokyčiai – keli gigantiniai kapiliarai, pavienės mikrohemoragijos ir šakoti kapiliarai, sumažėjęs kapiliarų tankis, matomi platūs avaskuliniai plotai. Spirometrijoje taip pat nustatyta neigiama dinamika – forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) – 69% (norma ≥80%) (2017 m. 80%), DLCO – 49% (2017 m. 64%), vidutinis dujų difuzijos sutrikimas. Krūtinės ląstos tomografijoje – abiejų plaučių apatinėse skiltyse išplitę „matinio stiklo“ vaizdo plotai. Įvertinus tai, kad pacientės imunologiniuose tyrimuose rasti stipriai teigiami anti-Scl-70 antikūnai, kurie yra blogos prognozės ir agresyvios eigos intersticinės plaučių ligos žymuo, taip pat kadangi nepaisant gydymo metotreksatu stebimas ženklus ligos progresavimas – blogėjantys plaučių funkcijos rodikliai, ženklaus odos bei plaučių pakitimai, tačiau nestebima ženkli gretutinė patologija (PH, ženklaus virškinamojo trakto pakenkimo nenustatyta), gydytojų konsiliumo metu nuspręsta, jog siekiant sustabdyti ligos progresavimą, efektyviausias gydymas būtų AKKLT. 2019-04-12 VUL SK Kaulų čiulpų transplantacijos skyriuje atlikta periferinių kamienų kraujodaros ląstelių (PKKL) mobilizacija

ciklofosfamidu (2g/m^2 (3500 mg)), o po savaitės pacientė hospitalizuota PKKLT stimuliacijai bei rinkimui. 2019-04-30 atlikta AKKLT. Procedūra praėjo be komplikacijų.

Po 7 mėnesių po transplantacijos pacientės bendra būklė pagerėjo, sumažėjo dusulys. Pirštuose opelės užgijo, sumažėjo odos induracija. Atliekant kapiliaroskopiją dėl sumažėjusios išemijos, regresuojančios odos induracijos pagerėjo kapiliarų vizualizacija. Kapiliaroskopiniuose vaizduose akivaizdžiai padidėjo kapiliarų tankis, išnyko anksčiau stebėti platūs avaskuliniai plotai, taip pat nebeaptikta nei gigantinių kapiliarų, nei mikrohemoragijų, pasitaisė ir kapiliarų architektūra. Kapiliaroskopinis vaizdas iš vėlyvojo SS pakito į normalų, sveikiems žmonėms būdingą vaizdą. Beje, toks išliko ir pakartojus tyrimą po metų. Taip pat pagerėjo ir plaučių funkcijos rodikliai – FVC – 90% (prieš transplantaciją – 69%), DLCO – 56% (prieš transplantaciją – 49%). Krūtinės ląstos KT išnyko „matinio stiklo“ vaizdo plotai, liko tik kiek fibrozuotas plaučių piešinys bazaliniuose segmentuose. Po 3 metų po AKKLT pacientė dusulio nebejaucia, dar labiau sumažėjo pirštų induracija, nustatyta teigiama plaučių funkcijos tyrimų dinamika – DLCO padidėjo iki 72%. Plaučių fibroziniai pakitimai rentgene išlieka be neigiamos dinamikos.

1 lentelė. Kapiliaroskopinių pokyčių dinamika prieš ir po gydymo autologine kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

Pacientės kapiliaroskopiniai vaizdai prieš ir po AKKLT*			
Pirštas	Prieš AKKLT	Po 7 mėnesių po AKKLT	Po 1 metų po AKKLT
III kairys			
IV kairys			

IV dešinys			
V kairys			

*AKKLT – autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija.

- 1) Prieš AKKLT – III ir IV kairės rankos pirštų vaizduose matomos išsiplėtusios kapiliarų kilpos, IV dešiniame – mikrohemoragija, šakotas kapiliaras su dviem viršūnėmis, visuose vaizduose matomas stipriai sumažėjęs kapiliarų tankis, avaskuliniai plotai. Vaizdas būdingas vėlyviems SS pokyčiams;
- 2) Praėjus 7 mėnesiams po AKKLT – gigantinių kapiliarų, mikrohemoragijų nėra, kapiliarai morfologiškai normalios („plaukų segtuko“) formos, akivaizdžiai padidėjęs jų tankis, išnykę avaskuliniai plotai. Vaizdas būdingas normaliai mikrovaskuliarizacijai;
- 3) Praėjus 1 metams po AKKLT – gigantinių, šakotų kapiliarų, mikrohemoragijų nėra, normalus kapiliarų tankis. Vaizdas išlieka būdingas normaliai mikrovaskuliarizacijai.

LITERATŪROS APŽVALGA

Mikro ir makro kraujagyslės yra tiesioginis SS taikiny. Sergant SS endotelio ląstelių lygmenyje fiksuojama daug įvairių pokyčių – angiogenezę skatinančių ir slopinančių mediatorių disbalansas, suaktyvėjusi adhezijos molekulių ekspresija, trombocitų aktyvacija, kraujagyslių tonuso disreguliacija, pakitusi kompensatorinė vaskulogenezė ir angiogenezė bei reaktyvių deguonies radikalų gamyba (16). Sergant šia liga kraujagyslių pažaida sąlygoja daugelio organų pažeidimus, įskaitant plaučius, inkstus, širdį ir galūnių, ypač pirštų kapiliarus, todėl pacientams gali pasireikšti įvairūs klinikiniai požymiai (16). Reino fenomenas (kitai dar vadinamas Reino sindromu, Reino liga) yra epizodinis vazospastinis sutrikimas paprastai pažeidžiantis pirštų kraujagysles veikiant šalčiui ir/ar emociniam stresui (17). Jį sukelia laikinas kraujagyslių susiaurėjimas, sąlygojantis odos spalvos pokyčius, pažeistos vietos tirpimą, dilgčiojimą ir skausmą (18). Skirtingų šaltinių duomenimis šios būklės paplitimas skiriasi, tačiau dažniausiai nurodomas apie 5% bendroje populiacijoje (17). Kiti autoriai, remdamiesi apklausų duomenimis skaičiuoja, kad bendroje populiacijoje RF patiria apie 5–

20% moterų ir 4–14% vyrų. Tarp 60 metų ir vyresnių gyventojų paplitimas svyruoja nuo 0,1 iki 1% (19). Dažniausiai šis fenomenas pasireiškia rankų, rečiau – kojų pirštuose, o kartais paveikia nosį, ausis ir krūtų spenelius. Klasikiniam pasireiškimui yra būdingas vadinamasis „trispalvis fenomenas“. Pirštai pirmiausia pabąla arba išblykšta (išeminė fazė), tuomet pamėlsta, tampa cianotiški (deoksigenacijos fazė) ir galiausiai parausta, tampa eritemiški (hiperemijos/reperfuzijos fazė) (19). Svarbu paminėti, jog RF diagnozei nebūtinai visų trijų fazių pasireiškimas. Mokslinėje literatūroje pastebėta, kad pirštų cianozė be išblyškimo yra dažniau asocijuojama su SS diagnoze, o ne su pirminiu RF. Be to šiam susirgimui gali būti ir ne tokia ryški hiperemijos fazė (17). RF gali prasidėti viename piršte ir simetriškai išplisti į kitus, dažniausiai nepaveikdamas tik nykščių. Ši vazospastinė ataka vidutiniškai trunka apie 20 min, tačiau gali užtrukti ir iki vienos valandos ar žymiai ilgiau (6,19). Heidrich ir kt. tyrimo duomenimis apie 60% pacientų patiria bent po vieną ataką kasdien, 10% nuo vienos iki trijų atakų per mėnesį, o 1% – epizodiškai (6). Tikslūs patofiziologiniai mechanizmai, sąlygojantys RF atsiradimą iki šiol nėra nustatyti, tačiau panašu, kad juos lemia sudėtinga sąveika tarp genetinių, nervinių, kraujagyslinių ir intravaskulinių faktorių (17).

Klinikinėje praktikoje itin svarbi diferenciacija tarp pirminio ir antrinio RF – pirminis yra gerybinis ir nesukelia rimtos grėsmės paciento sveikatai, o štai antrinis gali komplikotis pirštų išemija ir gangrena (19). 80–90% atvejų pasireiškia pirminis, dar kitaip vadinamas idiopatinis, RF. Šiuo atveju paciento ištyrimo metu nenustatoma jokios sindromą sukeliančios patologijos (20). Pirminis RF yra diagnozuojamas atsižvelgiant į šiuos kriterijus: simetriški epizodiniai pirštų blyškumo ar cianozės priepuoliai; nėra periferinių kraujagyslių ligų požymių; nėra audinių nekrozės, opėjimo, ar gangrenos požymių; normalūs nagų guolių kapiliarai; neigiamas antinuklearinis testas; normalus ENG (21,22). Visgi pirminio RF diagnozės metu yra sunku pasakyti, ar tikrai nėra kitos ligos, sąlygojančios šio sindromo atsiradimą ir, ar ilgainiui pirminis RF netaps antriniu RF. Dėl šios priežasties nago guolio kapiliaroskopiją pirminį RF turintiems pacientams yra patariama atlikti kas 6 mėnesius (22). Esant pirminiam sindromui, kapiliarai įprastai būna normalūs, be jokių specifinių pakitimų (22). Pirminis RF tipiškai prasideda 15–30 metų amžiuje ir dažniau paveikia moteris, be to yra būdinga šeiminė anamnezė tarp pirmos eilės giminaičių (19). Taip pat žinoma, kad pirminis RF su laiku gali išnykti savaime. Viename perspektyviniame tyrime nustatyta, kad per septynerių metų laikotarpį savaiminė remisija pasireiškė 64% tirtųjų (23). Nepaisant to, visiems pacientams, turintiems RF yra rekomenduojamos nemedikamentinės gydymo priemonės. Pacientus svarbu šviesti gyvenimo būdo klausimais – patarti vengti faktorių, galinčių provokuoti RF atakas: streso, šalčio, staigių temperatūros pokyčių, skatinti dėvėti pirštines, apriboti kavos bei energinių gėrimų vartojimą, mesti rūkyti, nes tai

skatina vazokonstrikciją (7). Tačiau jei konservatyvios priemonės neveikia, gali būti skiriami kraujagysles plečiantys vaistai, iš kurių pirmo pasirinkimo yra kalcio kanalų blokatoriai (pavyzdžiui, nifedipinas). Kitos pirminio RF gydymui naudojamos vaistų klasės: angiotenzino receptoriaus II antagonistai (pavyzdžiui, losartanas), angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, selektyvūs serotonininio receptorių antagonistai (pavyzdžiui, fluoksetinas) (17).

Antrinis RF įprastai yra susijęs su sisteminėmis jungiamojo audinio ligomis, tačiau kartais gali būti sąlygotas ir skydliaukės patologijų, hematologinių susirgimų, neurologinių sutrikimų, vartojamų vaistų bei toksinų (žr. 2 lentelę) (24). Jei RF pasireiškia vyresniame nei 40 metų amžiuje, pacientas vyriškos lyties, matomas pirštų opėjimas, išemija proksimaliau rankų ar kojų pirštų, vazospastinės atakos nesimetriškos ir stebimi kapiliaroskopiniai pokyčiai, tikėtina, kad RF yra antrinis. Taip pat, palyginus su pirminiu RF, šiems pacientams atakos trunka ilgiau ir yra skausmingesnės (19). Pirštų opos yra dažnas radinys pacientams sergantiems SS ir nemaža dalimi prisideda prie ligos sukeltos negalios. Netgi pusė pacientų pažymi opų turėję bent vieną kartą, o ištirimo metu jos randamos 5–10% sergančiųjų (24). Kiti radiniai rodantys antrinio RF tikimybę – onicholizė, nagų duobutės, *pterygium inversum unguis* (nago patologija, kai nago guolis lieka prisikabinęs prie ventralinio nago plokštelės paviršiaus) (25).

2 lentelė. Būklės asocijuotos su antriniu Reino fenomenu.

Ligos / būklės / vaistai, kuriems būdingas Reino fenomenas	
Autoimuninės	Sisteminė sklerozė Sisteminė raudonoji vilkligė Sjogreno sindromas Dermatomiozitas Mišri jungiamojo audinio liga Nediferencijuota jungiamojo audinio liga Persidengimo sindromai Idiopatinės uždegiminės miopatijos
Kraujagyslinės	Aterosklerozė Krūtinės angos sindromas Vaskulitai
Hematologinės / onkologinės	POEMS sindromas Paraproteinemija

	Krioglobulinemija Kriofibrinogenemija Paraneoplastiniai sindromai
Vaistai	Amfetaminai Beta-blokatoriai Bleomicinas Cisplatina Ciklosporinas Ergotaminas Interferonai Klonidinas Nikotinas Polivinilo chloridas
Endokrininės	Hipotirodizmas Hipertirodizmas Autoimuninis tiroiditas
Susijusios su darbu	Plastakų – rankų vibracinis sindromas

Kapiliarų morfologijos pasikeitimų vertinime per kelis pastuosius dešimtmečius padaryta įspūdinga pažanga. Atliktos tarptautinės apklausos rezultatai rodo, kad nuo 2017 metų iš visų neinvazyvių mikrocirkuliacijos (tiek morfologinio, tiek funkcinio) vertinimo metodų naudojamų pacientams su RF vertinti, nago guolio kapiliaroskopija buvo naudojama dažniausiai, o dauguma apklaustų gydytojų patvirtino ją naudojančius kasdienėje klinikinėje praktikoje (26). Nago guolio kapiliaroskopija – lengvai taikomas, neinvazyvus, saugus, patikimas ir pigus metodas morfologiniam nago mikrocirkuliacijos įvertinimui (27). 2013 metais jis buvo įtrauktas į Amerikos reumatologų kolegijos/Europos lygos prieš reumatizmą (angl. *American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR)*) SS klasifikacijos kriterijus dėl savo svarbos ligos progresavimo vertinime (žr. 3 lentelę). Kapiliaroskopija reumatologams tapo vienu svarbiausių tyrimų padedančiu diferencijuoti pirminį ir antrinį RF, SS diagnozei, ligos progresavimo prognozei nustatyti, gydymo efektyvumui vertinti (9).

3 lentelė. 2013 metų Amerikos reumatologų kolegijos/Europos lygos prieš reumatizmą sisteminės sklerozės klasifikaciniai kriterijai.

2013 metų ACR-EULAR* sisteminės sklerozės klasifikaciniai kriterijai		
Požymis	Sub-požymis	Svarba/balas
Abiejų pirštų odos sustorėjimas plintantis proksimaliau nuo MKF** sąnarių (<i>pakankamas kriterijus diagnozei</i>)		9
Pirštų odos sustorėjimas (<i>skaičiuojamas tik didesnis balas</i>)	Išpurte pirštai	2
	Sklerodaktilija (distaliau MKF** sąnarių, tačiau proksimaliau PIF*** sąnarių)	4
Pirštų pagalvėlių pažeidimas (<i>skaičiuojamas tik didesnis balas</i>)	Pirštų pagalvėlių opos	2
	Pištų pagalvėlių duobutės/randai	3
Teleangiektazijos		2
Pakitę nago guolio kapiliarai		2
Plaučių arterijos hipertenzija ir/arba intersticinė plaučių fibrozė (maksimalus balas – 2)		2
Reino fenomenas		3
Sistemei sklerozei būdingi antikūnai (bet kurie anticentromeriniai, prieš topoizomerazę-1 (anti-Scl-70), prieš RNR polimerazę III) (maksimalus balas – 3)		3
Pacientai iš viso surinkę 9 ir daugiau balų yra klasifikuojami kaip neabejotinai sergantys SS.		

*ACR-EULAR – Amerikos reumatologų kolegija/Europos lyga prieš reumatizmą (angl. *American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism (EULAR)*).

**MKF – metakarpofalanginiai.

***PIF – proksimaliniai interfalanginiai.

Kapiliaroskopijos ištakos siekia 1663–iuosius metus, kai gydytojas Johan Christophorous Kolhaus pirmasis panaudojo mikroskopą kapiliarams, matomiems aplink nagą įvertinti (28). Vėliau, XIX a. pradžioje, kapiliaroskopijos metodą plėtojo italų fiziologas Giovanni Rasori, kuris kapiliarų kilpų morfologiją vertino naudodamasis padidinauju stiklu (28,29). Laikui bėgant buvo bandoma turimą informaciją susisteminti, atrasti skirtingoms ligoms specifinius kapiliaroskopinius požymius

(28). Pirmasis kapiliaroskopinių pokyčių sergant SS apibūdinimas buvo pateiktas 1925 m. Brown'o ir O'Leary (8). 1973 m. Maricq ir Carwile LeRoy aprašė specifinius SS būdingus kapiliaroskopinius pakitimus ir apibūdino kraujo tėkmės pokyčius pirminio ir antrinio RF atveju veikiant šalčiui (29).

Kapiliaroskopinis vaizdas įvertinamas pagal keturias charakteristikas: kapiliarų diametras, tankis, morfologija (forma) ir hemoragijos. Pacientų, turinčių pirminį RF kapiliaroskopiniuose vaizduose matomi lygiagrečiai ir taisyklingai išsidėstę „plaukų smeigtuko“ formos kapiliarai arba nespecifiniai pakitimai – turtuoziniai arba persikryžiuojantys kapiliarai. Toks vaizdas yra normalus, būdingas ir sveikiems, RF neturintiems žmonėms. Sveiki kapiliarai yra morfologiškai ir struktūriškai homogeniški, jų tankis varijuoja nuo 10 iki 12 milimetre, kapiliarų šakų diametras yra <20 µm ir nėra specifinių patologinių pakitimų (30,31). Tuo tarpu SS būdingi pokyčiai – išsiplėtę kapiliarai, avaskuliniai ploteliai (kilpų „iškritimas“), hemoragijos ir nenormali kapiliaro struktūra (žr. 4 lentelę) (9).

4 lentelė. Kapiliaroskopinių charakteristikų, būdingų sisteminei sklerozei, aprašymai.

Parametras	Skleroderminis pokytis	Aprašymas
Tankis	Avaskuliniai plotai	Kapiliarų nykimas, tankio sumažėjimas. Atstumas tarp gretimų kapiliarų > 500 µm. Mažiau nei 30 kapiliarų / 5 mm.
Morfologija	Neoangiogenezė Šakoti kapiliarai	Susisukę arba „krūmiški“ kapiliarai: naujų kraujagyslių formavimasis, labai nevienalytė forma, išsišakojimai; Yra nenormalių jungčių tarp arterijų ir venų arba tarp atskirų kapiliarų.
Hemoragijos	Mikrohemoragijos	Kraujavimas iš kapiliarų: hemosiderino sankaupos atrodo kaip tamsios dėmės. Eritrocitų mikrovaskulinė ekstravazacija.
Diametras		Gigantiniai kapiliarai: išsiplėtusios visos trys kapiliarų galūnės, jų skersmuo > 50 µm.

Šiuo metu SS kapiliaroskopiniams pokyčiams įvertinti yra naudojama 2000–aisiais metais Cutolo ir kt. pasiūlyta klasifikacija. Joje yra skiriami trys pagrindiniai SS būdingi kapiliarų vaizdai aptinkami kapiliaroskopiškai:

- ankstyvas – matomi pavieniai gigantiniai kapiliarai, pasitaiko hemoragijų, nėra akivaizdaus kapiliarų tankio sumažėjimo, nepakitusi/mažai pakitusi kapiliarų architektūra;

- aktyvus – daugybiniai gigantiniai kapiliarai, hemoragijos, vidutinis kapiliarų tankio sumažėjimas, nėra/nedaug pakitusios formos (išsišakojusių) kapiliarų su nežymiais jų architektūros pokyčiais;
- vėlyvas – nėra gigantinių kapiliarų ir hemoragijų, mažas tankis, matomos didelės avaskulinės zonos (27,9,32).

Šie SS būdingi kapiliaroskopiniai vaizdai yra nustatomi 82–97,2% pacientų, turinčių kliniškai išreikštą ligą (33–35). Reikia atkreipti dėmesį, jog kapiliaroskopiniai radiniai ne visada yra homogeniški. Maricq ir kt. aprašė SS atvejį, kuomet paciento vieno piršto kapiliaroskopinis vaizdas buvo normalus, be pakitimų, o štai kitame nustatyti SS tipiški kapiliarų pokyčiai (36). Šis atvejis pabrėžia, kad svarbu įvertinti visų pirštų nago guolių kapiliarų morfologiją.

Kapiliaroskopija yra vertinga ne tik kaip diagnostinis įrankis, nes atlikti moksliniai tyrimai rodo, kad kapiliaroskopiniai vaizdai koreliuoja su ligos aktyvumu ir sunkumu. Pavyzdžiui, Marino Claverie ir kt. bei Caramashi ir kt. nustatė, jog pacientams, turintiems vėlyvąjį kapiliaroskopinį vaizdą, SS dažniau yra aktyvi, dažniau nustatomi pirštų išopėjimai bei yra didesnė odos, plaučių, širdies, stemplės pažeidimų rizika nei pacientams, turintiems ankstyvąjį ar aktyvųjį vaizdus (37,38). Caramashi ir kt. studijoje taip pat pastebėta, kad vidaus organų, odos ir periferinių kraujagyslių pažeidimo sunkumas laipsniškai didėja nuo ankstyvojo iki vėlyvojo vaizdų (37). Kitų autorių tyrimai parodė, kad vėlyvasis kapiliaroskopijos vaizdas susijęs su vyresniu paciento amžiumi, ilgesne ligos trukme bei labiau išplitusia ligos forma (37,39). Nustatyta, kad iš visų keturių charakteristikų, būtent kapiliarų tankis yra svarbiausias veiksnys prognozuojant sunkios SS išsivystymą (32).

Kapiliaroskopinio vaizdo pokytis gali būti matomas pradėjus sisteminės sklerozės gydymą. Įprastai SS gydymas parenkamas pagal ligos išplitimą ir įtrauktas organų sistemas. Pavyzdžiui, difuzinė odos sklerozė gydoma mikofenolato mofetiliu, ciklofosfamidu arba AKKLT, o RF ir pirštų opos – kalcio kanalų blokatoriais, fluoksetinu, sildenafiliu, iloprostu, bosentanu. Intersticinei plaučių ligai gydyti taip pat naudojami ir biologiniai vaistai tocilizumabas, rituksimabas. Į klinikinę praktiką ateina antifibrotinė terapija nintedanibu (40). SS gydymo taktikos pasirinkimui taip pat labai svarbus ir paciento imunologinis fonas. 15–20% pacientų, sergančių SS, yra aptinkami antikūnai prieš topoizomerazę-1 (anti-Scl-70) (41). Moksliniais tyrimais įrodyta, kad anti-Scl-70 antikūnai yra blogos prognozės žymuo. Jie yra siejami su difuziniu odos pažeidimu, virškinamojo trakto pažeidimu ir periferine vaskulopatija. Taip pat pastebėta, kad pacientams turintiems anti-Scl-70 nustatoma prastesnė plaučių funkcinė būklė, agresyvesnės eigos intersticinė plaučių liga. Turint šiuos antikūnus, plaučių pažeidimas progresuoja greičiau, stipriau mažėja forsuta gyvybinė plaučių talpa. Guillen-Del Castillo

ir kt. lygino anti-PM/Scl ir anti-Scl-70 antikūnų reikšmę intersticinės plaučių ligos išsivystymui bei progresavimui ir rado, jog anti-PM/Scl pacientams per 10 metų nuo intersticinės plaučių ligos diagnozės, progresavimas stebėtas 24% atvejų, kai tuo tarpu Scl-70 grupėje liga progresavo net 71% pacientų (42). Kitų autorių atlikto tyrimo rezultatai panašūs – iš visų SS pacientams nustatomų antikūnų, anti-Scl-70 būdingas didžiausias kliniškai reikšmingos plaučių fibrozės dažnis (apie 85%), mažiausias 20 metų išgyvenamumas (32,4%) bei antras pagal dažnį šidies pažeidimas (43). Antikūnai prieš RNR polimerazę yra nustatomi rečiau, tačiau taip pat stipriai siejami su difuzine SS forma ir sisteminiu ligos pasireiškimu, prastesne plaučių funkcine būkle bei didesniu mirštamumu (41). SS pacientai, turintys antikūnus prieš RNR polimerazę, turi didelę riziką išsivystyti skleroderminei inkstų krizei (28,1% 20 metų laikotarpyje) (43). Atsižvelgus į tai, kad anti-Scl-70 ir anti-RNR polimerazės antikūnai įspėja apie sunkesnę, greičiau progresuojančią ligą, šiuos imunologinius žymenis turintiems pacientams dažnai svarstoma dėl agresyvesnės gydymo taktikos taikymo.

Šiuo metu skirtingų autorių tyrimuose pateikiami duomenys apie teigiamą efektą kapiliaroskopiniams pokyčiams gydymui naudojant kai kuriuos imunosupresinius vaistus, endotelino-1 receptorių antagonistą bosentaną bei AKKLT. Viename iš pirmųjų tyrimų nustatyta, kad ilgalaikis SS gydymas bosentanu kombinacijoje su vazodilatatoriumi iloprostu 3 metų stebėjimo laikotarpiu sulėtino ligos mikrovaskulinių pokyčių progresavimą. Grupėje pacientų, gydytų bosentano ir iloprosto deriniu, statistiškai reikšmingai padidėjo kapiliarų skaičius, reikšmingai ir laipsniškai aktyvėjo angiogenezę, sumažėjo gigantinių kapiliarų. Tuo tarpu, grupėje, gydytoje tik iloprostu stebėta neigiama kapiliarų skaičiaus dinamika (44). Panašūs rezultatai stebėti ir kitoje studijoje, kai kombinuota terapija iloprostu ir ciklosporinu A pagerino kapiliaroskopijos vaizdą jau po 1 metų po gydymo, o gydant tik iloprostu jokio efekto nebuvo (45). Dar viename tyrime Cutolo ir kt. vertino ilgalaikį endotelio-1 receptorių antagonistų efektą periferinei mikrocirkuliacijai (lazerinio tekės Doplerio metodu) bei kapiliarų morfologijai (kapiliaroskopijos metodu). Atlikus morfologinę ir funkcinę mikrovaskulinę analizę, nustatyta, kad padidėjo kapiliarų skaičius ir išsiplėtimo pajėgumas, taip pat pagerėjo pirštų galiukų kraujo perfuzija (46). Dar vienas galimai efektyvus medikamentinis derinys – bosentanas ir fosfodiesterazių inhibitorius sindenafilis. Italų atliktoje studijoje šio gydymo fone sumažėjo pacientų, turinčių aktyvų ir vėlyvą kapiliaroskopinius vaizdus, kapiliaroskopiniai pokyčiai daugiau buvo apibūdinami kaip ankstyvieji. Taip pat stebėtas statistiškai reikšmingas RF atakų sumažėjimas (47). Tuo tarpu Smith ir kt. pacientams su ankstyva difuzine SS skyrė du rituksimabo kursus su metotreksatu fone ir taip pat nustatė teigiamą efektą tiek odos būklei, tiek vidaus organų pažeidimo progresavimui bei mikroangiopatijai (48).

AKKLT yra rezervinis SS gydymo metodas ir taikomas tik tada, kai medikamentinis gydymas yra nepakankamai efektyvus, kai grėsmingai progresuoja vidaus organų pažeidimas. Kita vertus, manoma, kad tradicinis imunosupresinis gydymas gali turėti efektą stabilizuojant ligą, tačiau jis nepagerina bendro išgyvenamumo. AKKLT yra pirmasis gydymo metodas, galintis modifikuoti greitai progresuojančią SS (49). Pacientams, sergantiems sunkia SS pirmosios AKKLT pradėtos taikyti dešimtajame praeito amžiaus dešimtmetyje, kuomet atliekant transplantacijas dėl hematologinių priežasčių pastebėta, kad šis gydymas duoda teigiamą efektą ir lydinčioms autoimuninėms ligoms (50). AKKLT susideda iš keturių etapų: kraujodaros kamieninių ląstelių mobilizacijos naudojant chemoterapiją, pavyzdžiui, ciklofosfamidą, ir augimo veiksnius (granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF)); kondicionavimo naudojant mieloablatyvius arba nemieloablatyvius režimus, kad būtų išnaikintos autoreaktyvios imuninės ląstelės; autologinių kamieninių ląstelių reinfuzijos ir imuninės sistemos atkūrimo (51). Su transplantacija susijęs mirtingumas yra aukštas, tačiau niekada nepasiekia 10–30% – 5 metų mirtingumo, būdingo sergant rezistentiška gydymui greitai progresuojančia SS (52). Sergant su SS asocijuota intersticine plaučių liga 3 metų išgyvenamumas siekia vos 52% (10). Tuo tarpu tyrimai rodo, kad AKKLT stabilizuoja plaučių funkciją, stabdo intersticinės plaučių fibrozės progresavimą, mažina odos induraciją, pagerina paciento funkcinį pajėgumą. Atlikus ilgalaikio stebėjimo tyrimus nustatyta, jog šis klinikinių parametrų pagerėjimas išlieka ir praėjus 5–7 metams po transplantacijos (49). Šiuo metu Vokietijoje yra atliekamas randomizuotas kontroliuojamas tyrimas UPSIDE (UPfront autologous hematopoietic Stem cell transplantation vs Immunosuppressive medication in early Diffuse cutaneous systemic sclerosis), kuriame bus siekiama įvertinti, kada AKKLT atlikti geriau – ar ankstyvoje ligos stadijoje, prieš pasireiškiant išplitusiam organų pažeidimui, ar visgi taikyti kaip rezervinį gydymo metodą, kai visi medikamentinio gydymo variantai jau išbandyti. Mokslininkai kelia hipotezę, kad ankstyva AKKLT galimai sukelia mažesnę toksinį poveikį pacientui, anksti sustabdo ligos progresavimą, o be to ilgalaikėje perspektyvoje sumažina medicinines išlaidas. Tyrime dalyvauja 120 pacientų, sergančių ankstyva SS. Gydymo efektas bus sekamas atliekant plaučių funkcijos tyrimus, didelės raiškos krūtinės ląstos KT, širdies magnetinius rezonansus ir sekant kapiliaroskopinių pokyčių dinamiką (53). Tyrimas ateityje gali suteikti daug vertingos informacijos ir netgi radikaliai pakeisti dabar vyraujančią gydymo taktiką.

Kadangi AKKLT sisteminės sklerozės gydymui taikoma santykinai mažai, todėl ir duomenys apie poveikį vaskulopatijai, kapiliaroskopinius pokyčius po transplantacijos yra riboti, tačiau esami moksliniai tyrimai vienareikšmiškai rodo mikrocirkuliacijos pagerėjimą, fibrozės sumažėjimą (46).

Miniati ir kt. studijoje nustatyta, jog SS pacientams taikytas gydymas AKKLT ne tik sustabdė mikrocirkuliacijos blogėjimą, tačiau sugebėjo ir dalinai atstatyti buvusią kapiliarų struktūrą. Kapiliaroskopijos vertintos praėjus 3, 6, 12 ir 24 mėn. po gydymo ir nustatyta žymiai mažiau kapiliarų delecijų, šakotų kapiliarų ir pagerėjusi kapiliarų architektūra dinamikoje. Pastebėta, jog pacientams vėlyvasis kapiliarų vaizdas po AKKLT keitėsi į ankstyvąjį, kai tuo tarpu ciklofosfamidų gydomiems pacientams tokių pokyčių nebuvo nustatyta (54). Boonstra ir kt. taip pat lygino mikrovaskulinius pokyčius tarp pacientų gydytų transplantacija ir tradiciniais vaistais bei gavo panašius rezultatus – kapiliaroskopija buvo atlikta praėjus dviems metams po gydymo ir parodė, kad 33% pacientų gydytų AKKLT kapiliarai iš skleroderminių tapo normalūs, kai tuo tarpu tradicinę terapiją gavusių pacientų normalizavosi tik 6%. Be to, lyginant su medikamentiniu gydymu, po AKKLT statistiškai reikšmingai sumažėjo kapiliarų delecijų kiekis ir pagerėjo kapiliarų architektūra, nors tarp kapiliarų tankio, gigantinių kapiliarų bei mikrohemoragijų kiekio reikšmingų skirtumų nenustatyta (55). Santana-Gonçalves ir kt. tyrime kapiliaroskopijos vertintos po 6 ir 12 mėn. po transplantacijos. Nustatyta kraujagyslių remodeliacija – kapiliarų tankis statistiškai reikšmingai padidėjo po 12 mėn. po AKKLT ir taip pat reikšmingai sumažėjo gigantinių kapiliarų skaičius tiek po 6, tiek ir po 12 mėn. Kiti rodikliai (delecijos, padidėję, šakoti kapiliarai, mikrohemoragijos) žymiai nepakito. Tyrėjai įvertino, jog vėlyvasis kapiliarų vaizdas pasislinko į ankstyvojo arba aktyviojo pusę (12). Japonijoje atlikto tyrimo metu stebėtas stiprus teigiamas poveikis SS pacientų periferinei kraujotakai – netrukus po gydymo pakilo odos temperatūra, padidėjo pratekančio kraujo tūris galūnėse. Aiškinantis, kodėl įvyko šie pokyčiai, kapiliaroskopiškai aptikta, kad jau po 2 savaičių po transplantacijos pradėjo formuotis nauji kapiliarai. Be to AKKLT sumažino ilgai negyjančias opas, skausmą (56). Prie pateiktų mokslinių duomenų prisideda ir šveicarų straipsnis, kuriame aprašoma, jog AKKLT gavo du pacientai – vienas sergantis SS, o kitas mišria jungiamojo audinio liga. Abiejų tiriamųjų kapiliaroskopijos iš sunkių skleroderminių pokyčių pasikeitė į normalų/nežymiai pakitusį kapiliarų vaizdą. Pagerėjimas, kaip ir kitų autorių studijose, įvyko labai greitai – vertinimas atliktas po 1 ir po 5 mėn. nuo transplantacijos atlikimo. Taip pat pažymėta, jog šiems pacientams po gydymo palengvėjo ir RF (57). Bellis ir kt. taip pat aprašė klinikinį atvejį, kai pacientui po AKKLT skleroderminis kapiliaroskopijos vaizdas visiškai normalizavosi, sumažėjo sklerodaktilija (58).

Deja, bet AKKLT ne visada ilgam sustabdo ligos progresavimą. Skaičiuojama, kad praėjus 2 metams po transplantacijos ligos progresavimas atsinaujina iki 12 % atvejų, o po 10 metų – iki 40% atvejų (59,60). Haverkort ir kt. tyrime praėjus 4 metams po atliktos AKKLT pacientui sustiprėjo Reino atakos, vėl pradėjo blogėti odos būklė ir plaučių funkcijos rodikliai, pastebėtas intersticinės plaučių

ligos progresavimas, o skyrus medikamentinį gydymą, jis nebuvo veiksmingas, todėl buvo nuspręsta AKKLT pakartoti. Prieš pirmąją transplantaciją kapiliaroskopiškai buvo nustatytas vėlyvasis kapiliarų vaizdas bei sumažėjęs tankis, o vertinant 6 ir 9 mėn. po gydymo – mikrocirkuliacija pagerėjo, vaizdas pasikeitė į aktyvų bei padidėjo kapiliarų tankis. Prieš antrąją AKKLT šie rodikliai buvo vėl grįžę į pradinį lygmenį. Įdomu tai, kad po antrosios transplantacijos stebėtas mažesnis efektas – kapiliarų tankio rodmenys pagerėjo, tačiau nebe taip stipriai, o jau po 12 mėn. pasiekė prieštransplantacinį lygį. Aktyvusis vaizdas fiksuotas tik po 6 mėn., o vertinant vėliau vėl grįžo į vėlyvąjį. Taip pat fiksuotas ir mažesnis plaučių funkcijos pagerėjimas. Visgi šis atvejis rodo, kad nesant kitų gydymo galimybių, pakartotinė AKKLT yra galima ir bent laikinai pagerina odos, plaučių bei mikrocirkuliacijos būklę (61).

Nors beveik visi duomenys vieningi, tačiau yra ir skeptiškų autorių. Fleming ir kt. transplantacijos gydymo efektyvumo įvertinimui atlikinėjo odos biopsijas, nes kėlė hipotezę, kad kapiliaroskopinis metodas gali būti netikslus – galbūt tai, kas vertinama kaip kapiliarų praradimas, skaičiaus sumažėjimas, yra tiesiog Reino sindromo ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) kiekio padidėjimo sukeltų pokyčių pasekmė – kapiliarai yra per daug susitraukę, kad juos pamatyti kapiliaroskopiškai, bet tai nereiškia, kad jų nėra (62). Taip pat žinoma, kad kapiliarų vizualizacija priklauso nuo odos struktūros, kuri gali būti veikiamą įvairių faktorių – odos spalvos, hiperkaratozės, edemos ir fibrozės (28). Taigi atliekant kapiliaroskopiją reikia atkreipti dėmesį, kad esant išemijai, pirštų odos induracijai kapiliarų vizualizacija blogėja. Tuo tarpu po AKKLT fibrozė mažėja ir išeminės atakos lengvėja, todėl kapiliaroskopinis įvertinimas tampa paprastesnis.

Taigi šiuo metu AKKLT yra bene efektyviausias metodas SS mikroangiopatijai gydyti, odos būklei pagerinti. Šiame darbe pristatytas klinikinis atvejis paremia literatūroje aprašomus duomenis, rodančius teigiamą transplantacijos efektą vaskulopatijai. Pacientei po AKKLT kapiliaroskopiniuose vaizduose padidėjo kapiliarų tankis, išnyko avaskuliniai plotai, nebeaptikta gigantinių kapiliarų, mikrohemoragijų, pagerėjo kapiliarų architektūra. Tokius pačius pokyčius aprašė ir kiti tyrėjai (12,54,55). Prieš transplantaciją kapiliaroskopijoje buvo matomas vėlyvos SS vaizdas, tačiau vertinant po 7 mėnesių po AKKLT, vaizdas tapo normalus. Tuo tarpu literatūroje dažniau aprašomas poslinkis į aktyvų/aktyvų vaizdą ir tik keli autoriai aprašo vaizdo normalizavimąsi (55,57,58). Kapiliaroskopinis ištyrimas po transplantacijos pacientei buvo atliktas du kartus – 7 ir 12 mėnesį. Daugumos autorių tyrimuose kapiliaroskopiniai vaizdai vertinti panašiu laikotarpiu (6 ir 12 mėn.), tačiau kai kurie pokyčius aptiko jau po 2 savaičių ar 1 mėnesio, tad galbūt šiuo atveju anstyvesnis kapiliaroskopinis ištyrimas taip pat galėjo būti naudingas gilesniam kapiliarų regeneracijos proceso supratimui

(12,54,56,57). Be teigiamos kapiliaroskopinės dinamikos, pacientei nustatytas pirštų induracijos sumažėjimas, sugijo opelės pirštų galuose. Šie pasikeitimai svarbūs, nes tokiu būdu mažėja skausmas, gerėja rankų funkcija, o tai teigiamai veikia paciento gyvenimo kokybę.

IŠVADOS

1. Literatūros duomenimis autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija yra veiksmingas sisteminės sklerozės gydymo metodas, stabdantis odos fibrozės progresavimą, mažinantis Reino sindromo pasireiškimą ir smulkiųjų kraujagyslių struktūrinį pažeidimą.
2. Kapiliaroskopinių tyrimų dinamika prieš ir po autologinės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos pateiktame klinikiniame atvejuje parodė, kad kapiliarų struktūriniai pokyčiai regresavo iki normalių ir, kad šis gydymo metodas yra veiksmingas stabdant vaskulopatijos progresavimą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019 Dec;22(12):2096–107.
2. 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 Sep;2(3):137–52.
3. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47.
4. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953–62.
5. Mihai C, Smith V, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res.* 2018 Jul 1;118:113–20.
6. Heidrich, Helms, Fahrig, Hövelmann, Martini. Clinical characteristics of primary, secondary and suspected secondary Raynaud's syndrome and diagnostic transition in the long-term follow-up. A retrospective study in 900 patients. *Vasa.* 2008 Nov;37(Supplement 73):3–25.
7. Stöcker JK, Schouffoer AA, Spierings J, Schriemer MR, Potjewijd J, de Punder L, et al. Evidence and consensus-based recommendations for non-pharmacological treatment of fatigue, hand function loss, Raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021 Jul 14;61(4):1476–86.

8. Lambova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019 Oct;4(3):200–11.
9. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020 Mar 1;19(3):102458.
10. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897–905.
11. Del Papa N, Onida F, Zaccara E, Saporiti G, Maglione W, Tagliaferri E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jan;52(1):53–8.
12. Santana-Gonçalves M, Zanin-Silva D, Henrique-Neto Á, Moraes DA, Kawashima-Vasconcelos MY, Lima-Júnior JR, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation modifies specific aspects of systemic sclerosis-related microvasculopathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Mar 28;14:1759720X221084845.
13. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2018 Oct 16;9:2390.
14. Zanin-Silva DC, Santana-Gonçalves M, Kawashima-Vasconcelos MY, Lima-Júnior JR, Dias JBE, Moraes DA, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation promotes connective tissue remodeling in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:95.
15. Costa-Pereira KR, Guimarães AL, Moraes DA, Dias JBE, Garcia JT, de Oliveira-Cardoso EA, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Improves Functional Outcomes of Systemic Sclerosis Patients. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2020 Oct;26(7S Suppl 2):S131–8.
16. Kavian N, Batteux F. Macro- and microvascular disease in systemic sclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2015 Aug 1;71:16–23.
17. Haque A, Hughes M. Raynaud’s phenomenon. *Clin Med Lond Engl*. 2020 Nov;20(6):580–7.
18. Su KY, Sharma M, Kim HJ, Kaganov E, Hughes I, Abdeen MH, et al. Vasodilators for primary Raynaud’s phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 17;2021(5):CD006687.
19. Temprano KK. A Review of Raynaud’s Disease. *Mo Med*. 2016;113(2):123–6.
20. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud’s phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb;34(1):101474.
21. Wigley FM, Flavahan NA. RAYNAUD’S PHENOMENON. *Rheum Dis Clin N Am*. 1996 Nov 1;22(4):765–81.

22. Ruaro B, Smith V, Sulli A, Pizzorni C, Tardito S, Patané M, et al. Innovations in the Assessment of Primary and Secondary Raynaud's Phenomenon. *Front Pharmacol*. 2019 Apr 16;10:360.
23. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr;52(4):1259–63.
24. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2019 Nov 2;80(11):658–64.
25. Stringer T, Femia AN. Raynaud's phenomenon: Current concepts. *Clin Dermatol*. 2018 Jul 1;36(4):498–507.
26. Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G, Orenti A, Boracchi P, Allanore Y, et al. An international Survey on non-invasive techniques to assess the microcirculation in patients with Raynaud's phenomenon (SUNSHINE survey). *Rheumatol Int*. 2017 Nov;37(11):1879–90.
27. El Miedany Y, Ismail S, Wadie M, Hassan M. Nailfold capillaroscopy: tips and challenges. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec 1;41(12):3629–40.
28. Dima A, Berza I, Popescu DN, Parvu MI. Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine. *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne*. 2021 Sep 1;59(3):201–17.
29. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C. Kapillarmikroskopie und rheumatische Erkrankungen: State of the art. *Z Für Rheumatol*. 2006 Jul 1;65(4):290–6.
30. Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, Distler O, Guerra MG, Denton CP, et al. Fast track algorithm: How to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern.” *Autoimmun Rev*. 2019 Nov;18(11):102394.
31. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis — an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res*. 2010 Dec 1;80(3):534–9.
32. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):155–60.
33. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):183–9.
34. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1983;1(3):195–205.
35. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis -- are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? *Discov Med*. 2011 Nov;12(66):413–8.

36. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1981;24(7):885–91.
37. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology.* 2007 Aug 27;46(10):1566–9.
38. Marino Claverie L, Knobel E, Takashima L, Techera L, Oliver M, Gonzalez P, et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with “late” pattern as compared to patients with “early/active” pattern by nailfold capillaroscopy. *Clin Rheumatol.* 2013 Jun 1;32(6):839–43.
39. Cutolo M, Melsens K, Herrick AL, Foeldvari I, Deschepper E, De Keyser F, et al. Reliability of simple capillaroscopic definitions in describing capillary morphology in rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2018 Apr 1;57(4):757–9.
40. Bukiri H, Volkmann ER. Current Advances in the Treatment of Systemic Sclerosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Jun;64:102211.
41. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):80–93.
42. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Muñoz X, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec 1;44(3):331–7.
43. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2020 Mar;72(3):465–76.
44. Cutolo M, Zampogna G, Vremis L, Smith V, Pizzorni C, Sulli A. Longterm effects of endothelin receptor antagonism on microvascular damage evaluated by nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013 Jan;40(1):40–5.
45. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, Castagneto C, Derchi L, Gianrossi R, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology.* 1999 Oct 1;38(10):992–6.
46. Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, Ravera F, Smith V, Zampogna G, et al. Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2014 May;41(5):881–6.
47. Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Blagojevic J, Radicati A, Cometi L, et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud’s phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan;35(1):127–32.
48. Smith V, Pizzorni C, Riccieri V, Decuman S, Brusselle G, Pauw MD, et al. Stabilization of Microcirculation in Patients with Early Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement following Rituximab Treatment: An Open-label Study. *J Rheumatol.* 2016 May 1;43(5):995–6.

49. Farge D, Ait Abdallah N, Marjanovic Z, Del Papa N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma. *Presse Médicale*. 2021 Apr 1;50(1):104065.
50. Marmont AM. Stem cell transplantation for autoimmune disorders. Coincidental autoimmune disease in patients transplanted for conventional indications. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2004 Jun;17(2):223–32.
51. Di Benedetto P, Ruscitti P, Cipriani P, Giacomelli R. Haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: Challenges and perspectives. *Autoimmun Rev*. 2020 Nov;19(11):102662.
52. Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, Carreira P, Valentini G, Beretta L, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis*. 2011 Oct 1;70(10):1788–92.
53. Spierings J, van Rhenen A, Welsing PM, Marijnissen AC, De Langhe E, Del Papa N, et al. A randomised, open-label trial to assess the optimal treatment strategy in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the UPSIDE study protocol. *BMJ Open*. 2021 Mar 18;11(3):e044483.
54. Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):94–8.
55. Boonstra M, Ciaffi J, Noordhoek DC, Liem SIE, Beaart-van de Voorde LJJ, van Bijnen STA, et al. Improvement of microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Oct;40(10):1993–8.
56. Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, Hama M, Kirino Y, Ueda A, et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun 1;20(3):263–72.
57. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul 1;67(7):1057–9.
58. Bellis R, Francès C, Barète S, Senet P. Régression clinique et capillaroscopique après autogreffe de moelle d’une sclérodémie systémique cutanée limitée associée à un lymphome anaplasique CD30. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2014 Jun 1;141(6):446–51.
59. van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, Boonstra M, Kroft L, Geurts B, et al. Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: results of a long-term follow-up multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1084–9.
60. Moraes DA, Oliveira MC. Life after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis. *J Blood Med*. 2021;12:951–64.
61. Haverkort DA, Kersten BE, van Rhenen A, van der Velden WJFM, Vonk MC. Case report: A successful second autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory systemic sclerosis, with positive effect on skin involvement, pulmonary function and microcirculation. *Front Immunol*. 2022 Nov 23;13:925776.

62. Fleming JN, Nash RA, McLeod DO, Fiorentino DF, Shulman HM, Connolly MK, et al. Capillary Regeneration in Scleroderma: Stem Cell Therapy Reverses Phenotype? PLoS ONE. 2008 Jan 16;3(1):e1452.