

Kalcifilaksija sergant lėtine inkstų liga: svarbiausi aspektai ir gydymo galimybės

Aistė Bagdonavičiūtė¹, Laurynas Rimševičius²

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Vilnius University Faculty of Medicine, Clinic of Gastroenterology, Nephro-Urology and Surgery

El. paštas: aiste.bagdonaviciute@mf.stud.vu.lt.

Santrauka

Darbo tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą ir pateikti įrodymais pagrįstą informaciją apie kalcifilaksiją lėtine inkstų liga sergantiems pacientams, pabrėžiant svarbiausius aspektus.

Medžiaga ir metodai. Atlikta mokslinės literatūros paieška *PubMed* ir *Google Scholar* duomenų bazėse. Naudoti raktiniai žodžiai anglų kalba: *chronic kidney disease, end-stage renal disease, calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy*. Nagrinėti paskutiniai 10 metų publikuoti straipsniai.

Rezultatai. Sergamumas lėtine inkstų liga didėja visame pasaulyje, kartu atsiranda ir daugiau ligos nulemtų komplikacijų. Kalcifilaksija – reta, tačiau pavojinga gyvybei komplikacija, kurios priežastys nėra aiškios, tačiau siejamos su padidėjusiu parathormono, kalcio ir fosfatų kiekiu,

aktyvuoto vitamino D vartojimu ir kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorių trūkumu. Esminis formavimosi procesas – kalcifikacija, lemianti endotelio disfunkciją, mikrotrombų formavimąsi. Dažniausiai pasireiškia proksimalinių sričių poodiniais mazgeliais, blogai gyjančiais, skausmingais odos pažeidimais, kurie komplikuojasi infekcijomis. Kalcifilaksija būdingesnė moterims, vyresnio amžiaus, baltaodžiams asmenims. Svarbiausi rizikos veiksniai – metaboliniai sutrikimai, hiperparatiroidizmas, širdies ir kraujagyslių ligos, gydymo hemodialize trukmė ir tam tikrų vaistų vartojimas. Auksinis diagnostikos standartas – odos biopsija. Specifinio gydymo nėra, tačiau vienas perspektyviausių preparatų – natrio tiosulfatas.

Išvados. Kalcifilaksija yra reta komplikacija, pasireiškianti sergantiems galutinės stadijos lėtine inkstų liga ir gydomiems hemodialize. Būdinga įvairios lokalizacijos skausmingi odos pažeidimai, kurių išsivystymui turi įtakos padidėję parathormono, kalcio, fosfatų kiekiai, aktyvuoto vitamino D vartojimas, kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorių trūkumas. Nors sergamumas lėtine inkstų liga, o kartu ir kalcifilaksija, didėja, nėra nustatyto specifinio efektyvaus gydymo būdo ar standartizuoto diagnostikos metodo.

Reikšminiai žodžiai: lėtine inkstų liga, kalcifilaksija, kalcifikuojanti ureminė arteriolopatija.

ĮVADAS

Lėtine inkstų liga (LIL) pagal KDIGO (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2024 metų rekomendacijas apibūrinama kaip inkstų struktūros ar funkcijos sutrikimai, trunkantys ne trumpiau kaip 3 mėnesius ir turintys įtakos sveikatai [1]. Pasaulinio ligų, sužalojimų ir rizikos veiksnių naštos tyrimo duomenimis, 2019 m. dėl LIL buvo patirta 41,5 mln. negalios pakoreguotų gyvenimo metų (DALY), o 1,43 mln. žmonių mirė nuo LIL [2]. Ši liga lemia ir daugybę įvairių komplikacijų, vienos jų yra dažnos, kitos – retesnės. Būtent viena retesnių, tačiau didelį pavojų ligonių gyvybei keliančių komplikacijų yra kalcifilaksija, dar vadinama kalcifikuojančia uremine arteriolopatija. Tai sunki, gyvybei pavojinga liga, pasireiškianti smulkių kraujagyslių medialinio sluoksnio kalcifikacija ir skausmingomis išeminėmis opomis. Dažniausiai pasitaiko ligoniams, sergantiems galutinės stadijos lėtine inkstų liga (GSLIL), gydomiems dialize ar po inksto transplantacijos [3, 4].

Kalcifilaksija yra susijusi su dideliu sergamumu ir mirtinumu. Sergamumas susijęs su stipriu skausmu, negyjančiomis žaizdomis, pasikartojančiomis hospitalizacijomis ir nepageidaujamu gydymo poveikiu [5].

Šio straipsnio tikslas – išanalizuoti mokslinę literatūrą ir pateikti įrodymais pagrįstą informaciją apie kalcifilaksiją lėtine inkstų liga sergantiems pacientams, pateikiant jos svarbiausius vystymosi mechanizmus, kliniką, diagnostikos metodus, gydymo galimybes bei prognozę.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Atlikta mokslinės literatūros paieška *PubMed* ir *Google Scholar* duomenų bazėse. Naudoti raktiniai žodžiai ir jų junginiai anglų kalba: *chronic kidney disease, end-stage renal disease, calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy*. Nagrinėti 2015–2025 metais publikuoti straipsniai. Analizei atrinkta 18 viso teksto straipsnių. Bibliografiniai įrašai tvarkyti naudojant programą *Zotero*.

TYRIMO REZULTATAI

Etiologija ir patogenezė

Kalcifilaksijos tikslios priežastys ir mechanizmai vis dar menkai suprantami. Manoma, kad jai išsivystyti gali turėti įtakos keletas veiksnių, įskaitant padidėjusį parathormono (PTH) kiekį, didelį kalcio ir fosfatų kiekį ir aktyvuoto vitamino D vartojimą. Taip pat gali būti svarbus kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorių – matricos Gla baltymo ir fetuino A trūkumas. Fetuinas A suriša kalcį ir fosforą, taip padeda išvengti kraujagyslių bei minkštųjų audinių kalcifikacijos. Būtent jo kiekis dializuojamiems pacientams yra sumažėjęs [6]. Manoma, kad ši būklė susijusi su kaulų mineralų rodiklių pakitimais, ypač pacientams, sergantiems GSLIL, kuriems atliekama hemodializė (HD). Kalcifilaksija gali pasireikšti net esant normaliems PTH, fosforo ir kalcio kiekiams, o tai rodo, kad ligos patofiziologija yra sudėtinga ir menkai suprantama [7]. Yousuf ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad visi kalcifilaksijos pacientai prieš diagnozės nustatymą buvo gydomi antihipertenziniais vaistais. Antri pagal dažnumą vaistai, kuriuos skyrė šiems pacientams, buvo kilpiniai diuretikai [3]. Vis dėlto tiksli etiologija lieka nežinoma [8].

Kalcifilaksijos patogenezė yra daugiaveiksnė, susijusi su hiperparatiroidizmu, kalcio ir fosfatų apykaitos sutrikimų ir endotelio disfunkcijos deriniu [7]. Dėl sumažėjusios inkstų funkcijos kalcis ir fosforas kaupiasi ir nusėda kraujagyslių intimos sluoksnyje ir kituose minkštuosiuose kūno audiniuose, todėl jų odos perfuzija yra nepakankama [9, 10]. LIL sergantys pacientai, ypač dializuojami, yra labai jautrūs dėl sumažėjusio gebėjimo reguliuoti šių elektrolitų kiekį ir dažno kalcio pagrindu pagamintų fosfatų rišiklių vartojimo [7]. Kalcifikacija laikoma ankstyvuju ir esminiu kalcifilaksinės plokštelės vystymosi procesu. Keliami hipotezė, kad kraujagyslių kalcifikacija lemia kraujagyslių endotelio disfunkciją ir pažeidimą, tuomet sutrinka kraujotaka, pažeidžiamas endotelis ir susidaro mikrotrombų, kurie susiaurina ir užkemša kraujagysles, vėliau pasireiškia audinių hipoksija, o galiausiai vystosi odos nekrozė ir išopėjimas [5, 7]. Kalcifilaksija sergančių pacientų odos mėginių analizė parodė, kad mikrokraujagysliniame ir ekstravaskuliniame poodyje yra hidroksiapatito, todėl hidroksiapatito kristalizacija užląstelinėje matricoje yra pagrindinis ligos patogenezės veiksnys [11]. Ureminė būklė taip pat susijusi su ligos patogenezė, nes sutrikdo kalcifikacijos inhibitorių funkciją. Atliktas tyrimas, kuriame sveikų asmenų fetuino A ($\alpha 2$ -Heremans-Schmid glikoproteino) kiekis buvo lyginamas su HD pacientų, parodė, kad pastarųjų jis gerokai sumažėjęs [12]. Taigi, nepaisant daugybės įtarimų ir su kalcifilaksija susijusių veiksnių, tikslus jos formavimosi mechanizmas nėra žinomas.

Populiacija, epidemiologija

Kalcifilaksija pirmiausia pasireiškia asmenims, sergantiems pažengusiomis inkstų ligomis, ypač tiems, kuriems atliekamos HD [12]. Tai reta būklė, kuri kasmet pasireiškia 4 % (dažnis svyruoja nuo 0,4 % iki 4 % remiantis skirtingais

šaltiniais) HD pacientų, o mirtingumas tarp jų – 45–80 % [7]. Dauguma kalcifilaksiją turinčių pacientų serga GSLIL, apskaičiuota, kad tokių pacientų yra 1–4 % [9]. Sergančiųjų GSLIL ir kalcifilaksija vienerių metų mirtingumas yra 45–80 %, o nesergančių GSLIL mažesnis – 25–45 % [13]. Kalcifilaksija paprastai pasireiškia vidutinio ir vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems LIL, kuriems ilgą laiką buvo atliekamos dializės [10]. Toker ir kt. atliktame retrospektyviame kohortiniame tyrime kalcifilaksija sergančių pacientų vidutinis amžius buvo 58,6 metai, 52 % pacientų – moterys [14]. Panašūs duomenys pateikiami Australijos ir Naujosios Zelandijos pacientų duomenų registre (ANZDATA), kur amžiaus mediana buvo 63 metai, 54 % buvo moterys, 66 % sirgo cukriniu diabetu (CD), 59 % buvo nutukę. ANZDATA duomenimis, daugiausia atvejų nustatyta pacientams, gydomiems HD (76,6 %), mažiau – gydomiems peritonine dialize (19,2 %) ir tik 4,2 % – inkstų transplantacijos recipientams. Dializuojamiems asmenims pirmą kartą kalcifilaksija pasireiškia praėjus vidutiniškai 3,2 metų nuo pakaitinės inkstų terapijos (PIT) pradžios [15]. Naujausi tyrimai rodo sergamumo didėjimo tendenciją, ypač pacientų, kurie serga GSLIL ir kuriems atliekama HD [7].

Klinika

Kalcifilaksijos klinika yra įvairialypė ir atspindi sudėtingą ligos eigą bei progresiją. Kliniškai kalcifilaksija sergantiems pacientams paprastai būdingi itin skausmingi odos pažeidimai (*livedo reticularis*, tinklinė purpura, violetinės plokštelės) ar poodiniai mazgeliai, kurie gali atsirasti dar prieš matomus odos pokyčius, jie blogai gyja ir dažnai komplikuojasi pūslėmis ir opomis, prie kurių prisideda infekcijos [5, 7]. Vertinant kliniką ypač svarbi fizinė apžiūra: matomos staiga atsiradusios eriteminės plokštelės, jos greitai perauga į labai skausmingas išemines opas su išplitusiomis nekrozėmis, gali būti matoma *livedo reticularis* ir poodiniai mazgeliai, išopėję pažeidimai dažniausiai būna juodos spalvos [3, 16]. Pažeidimo lokalizacija gali būti įvairi, tačiau dažniausiai pažeidžiamos proksimalinės sritys, kuriose gausu riebalinio audinio, pvz. pilvas, krūtų sritys, šlaunys ir sėdmenys. Wang ir kt. nustatė, jog dominuojančios odos pažeidimų vietos 88 % atvejų yra blauzdos, tačiau gali būti pažeidžiamos ir distalinės vietos, pvz. pirštai [4, 7]. Pasireiškimas gali priklausyti ir nuo sukeliančios priežastis, pavyzdžiui, su varfarinu susijusi kalcifikacija paprastai atsiranda žemiau kelio ir pasireiškia sklerozinėmis plokštelėmis su persidengiančia retikulopenine purpura ir centrine nekroze [4]. Nepaisant žinomų dažniausių kalcifilaksijos pažeidimo vietų, gali iškilti sunkumų jas identifikuoti, ypač tamsesnės odos pacientams, nes ankstyvosios odos apraiškos gali būti nepastebimos. Šviesesnei odai būdinga livedoidinės ar purpurinės formos pažeidimai, o tamsiaodžiams dažniausiai pasireiškia išopėjusios plokštelės ar šašai. Tai galima siesti su tuo, kad tamsesnę odą turintiems pacientams eritema ir (ar) purpura pasireiškia subtiliau, todėl vėliau diagnozuojama ir ilgiau negydoma liga progresuoja [14].

Kraujagyslių kalcifikacijos progresavimas iki skausmingų, negyjančių odos opų yra pražūtinga šios būklės

klinikinė išraiška, kuri labai pablogina paciento gyvenimo kokybę [7]. Nepakeliamas skausmas ir odos pažeidimai yra susiję su mikrovaskuliniais fibrino trompais ir prastai reguluoja į skausmo malšinimą analgetikais [8]. Trombozinė pažeistų kraujagyslių okliuzija sukelia skausmingus opinius odos pažeidimus, kurie ir yra ryškiausi, tačiau kalcifilaksija yra sisteminė būklė, lemianti daugelio kraujagyslių kalcifikaciją taip paveikdama ir kitus organus, įskaitant akis, griaučių raumenis, smegenis, žarnyną, žarnų pasaitą, varpą ir plaučius [5, 7, 17]. Kalcifilaksijos sukeltas akių pažeidimas dažniausiai pasireiškia staigiu regėjimo praradimu, blyškia regos nervo disko edema ir santykinu aferentiniu vizualinio defektu [17]. Sisteminiai pažeidimai atskleidžia sunkų ir plataus masto kalcifilaksijos poveikį [7].

Diagnostika

Kalcifilaksija sergančių pacientų gydymui svarbus laikas, todėl būtina kuo anksčiau nustatyti tikslią diagnozę. Deja, diagnostika yra sudėtinga ir tam reikia išsamios klinikinių, histopatologinių ir vaizdinių duomenų analizės. Nepaisant pažangių diagnostikos metodų, vis dar nėra vieno standarto šiai ligai nustatyti. Odos biopsija ir radiologiniai vaizdinimo tyrimai, tokie kaip rentgenograma (Ro), scintigrafija ir kompiuterinė tomografija (KT), gali padidinti kalcifilaksijos nustatymo jautrumą [14]. Istoriškai gydytojai, rekomenduodami atlikti biopsiją, remėsi klinikiniais paciento požymiais, o galutinę diagnozę buvo nustatoma pagal patologinio tyrimo ataskaitą. Net ir paėmus šiuos mėginius, neretai gaunami dviprasmiški rezultatai, kai paimami antrinių kalcifilaksijos sukeltų dermatologinių pažeidimų biopatai [10]. Dažniausiai kalcifilaksija diagnozuojama remiantis dideliu klinikiniu įtarimu, kuris paprastai patvirtinamas atlikus pažeistų odos vietų biopsiją. Dėl klinikinių požymių heterogeniškumo biopsija laikoma auksiniu diagnostikos metodu [4, 7]. Masačusetse atliktas tyrimas parodė, jog punkcinė biopsija, palyginti su incizine, yra saugesnė [5]. Su odos kalcifilaksija susiję tipiniai histologiniai požymiai: medalinė odos arteriolių ar smulkių kraujagyslių ir poodinių arterijų bei arteriolių kalcifikacija, fibrointiminė hiperplazija, trombozinė okliuzija (mikrotrombozė), kraujagyslių susiaurėjimas, epidermio išopėjimas ir odos nekrozė [3]. Žinoma ir apie intimos sluoksnio pažeidimą, o Salupo ir kt. aprašė atlikus odos biopsiją nustatytus ir poodinių kraujagyslių pakitimus – riebalų nekrozę, taškines kalcio nuosėdas ir židininę kraujagyslių trombozę [18]. Mikrokalifikacijai aptikti dažnai reikia specialių dažymo būdų, pvz. von Kossa arba alizarino raudonojo [5]. Nors odos biopsija yra invazinė procedūra, ji padeda nustatyti galutinę diagnozę. Vis dėlto, kadangi esant kalcifilaksijai biopsijos vietos negyja, ankstyvajai diagnostikai siūlomi neinvaziniai vaizdinimo metodai – paprastos Ro, KT ir magnetinio rezonanso tomografija (MRT) [16]. Ankstyva kalcifilaksijos diagnostika yra sudėtinga dėl nespecifinio klinikinio vaizdo. Duomenys rodo, kad HD pacientams, kurie serga lėtine hipertenzija, CD ir fosfatų ar kalcio elektrolitų sutrikimais, 83 % atvejų kraujagyslių kalcifikacija

bus matoma paprastose Ro [16]. Šios metodikos tikslumas mažesnis nei scintigrafijos. Šiaurės Amerikos radiologų draugijos duomenys parodė, kad Ro specifiškumas nustatant kalcifilaksiją siekia 90 % [10]. Trijų fazių kaulų scintigrafija, rodanti padidėjusį kalcio įsisavinimą minkštuosiuose audiniuose, yra santykinai naujas vaizdinimo būdas, kuris tam tikromis klinikinėmis aplinkybėmis gali rodyti kalcifilaksiją [16]. Atlikus viso kūno scintigrafiją su technecio-99m-metilen difosfonatu, gali būti nustatyta padidėjusi radioaktyviojo žymens sugertis poodiniuose minkštuosiuose audiniuose. Remiantis žurnale *JAMA Dermatology* paskelbtais duomenimis, kaulų scintigrafijos jautrumas siekia 89 %, o specifiškumas – 97 %. Taikant šį metodą ne tik tiksliai nustatoma diagnozė, bet ir sumažinama komplikacijų po biopsijos rizika, tai padeda įvertinti ir paciento prognozę [10]. Tokios vaizdinimo priemonės, kaip ultragarsas (UG) ir KT, gali parodyti kraujagyslių kalcifikaciją ir padėti įvertinti audinių pažeidimo mastą [12].

Dar vienas metodas, leidžiantis įtarti kalcifilaksiją, yra laboratoriniai tyrimai, kurie pirmiausia turėtų būti atliekami siekiant papildomai įvertinti tokius galimus rizikos veiksnius, kaip inkstų funkcija, mineralinės kaulų ligos, kepenų funkcijos sutrikimai, infekcijos, krešėjimo sutrikimai, uždegimas, hiperkoaguliacija, autoimuninės ligos ir piktybiniai navikai [5]. Žinoma, kad kalcio, fosfatų, PTH ir šarminės fosfatazės kiekiai paprastai būna padidėję pacientams, sergantiems kalcifilaksija [16]. Šių laboratorinių rodiklių stebėseną gali padėti anksti diagnozuoti kalcifilaksiją, tačiau svarbu pažymėti, kad panašus elektrolitų disbalansas dažnai būdingas ir LIL sergantiems pacientams, kuriems kalcifilaksija nepasireiškia [16]. Taigi nėra apibrėžtų kalcifilaksijos diagnozę nustatančių kriterijų, o klinikinė diagnozė dažniausiai grindžiama odos pažeidimais, kurie gali būti įvairūs – nuo tamsėjančios odos spalvos iki žvaigždinių, blogo kvapo opų su juodais šašais. Siekiant patvirtinti kartais atliekami vaizdiniai tyrimai arba odos biopsija, nors gydytojai dažnai baiminasi, kad biopsija pablogins odos pažeidimus [15].

Gretutinės ligos ir rizikos veiksniai

Kalcifilaksija sergantiems pacientams galima pastebėti pasikartojančias gretutines ligas ir nustatyti riziką didinančius veiksnius. Nors kalcifilaksija serga abiejų lyčių asmenys, pastebėta, kad ji dažniau pasireiškia moterims [15]. Lyginant su Australijos ir Naujosios Zelandijos pacientais, kuriems nepasireiškė kalcifilaksija taikant PIT, kalcifilaksija sergantys pacientai dažniau buvo vyresnio amžiaus (dažniausiai pasireiškia penktąjį gyvenimo dešimtmetį), nors kituose tyrimuose aprašyti ir gerokai jaunesni pacientai, įskaitant vaikus [5, 15]. Demografiniu požiūriu daugiausia serga kaukazietės moterys, nors liga gali pasireikšti visose etninėse grupėse [6]. ANZDATA registro duomenimis, daugiau kalcifilaksijos atvejų nustatyta tarp sergančių maorių pacientų, palyginti su bendra PIT kohorta be kalcifilaksijos, ir pastebėta mažesnė sergančių azijiečių dalis nei nesergančių (atitinkamai 3,7 % ir 12,4 %). Europietiška etninė kilmė taip pat apibūdinama kaip kalcifilaksijos rizikos

veiksny [15]. Masačusetse atliktas tyrimas parodė, jog kalcifikacija dažniau pasireiškia baltaodžiams nei ne baltaodžiams pacientams [5].

Ligos išsivystymui svarbu ir kitos gretutinės būklės, pvz. antsvoris, nutukimas, CD, hiperparatiroidizmas, vainikinių arterijų ir periferinių kraujagyslių ligos, gydymo dialize trukmė [15, 16, 18]. Menkai žinomi veikimo mechanizmai, kodėl šie rizikos veiksniai prisideda prie kalcifikacijos, tačiau manoma, kad jie didina endotelio pažeidimo ir sumažėjusios kraujotakos tikimybę [16]. ANZDATA registre nurodoma, kad iš viso 65,8 % pacientų, sergančių kalcifikacija, serga ir CD [15]. Nutukimas yra proksimalinės kalcifikacijos (apimančios liemenį, šlaunis, krūtinę ir kt.) rizikos veiksnys [5]. Kitos metabolinio sindromo medžiagų apykaitos sutrikimų nulemtos būklės, kaip arterinė hipertenzija, su medžiagų apykaitos sutrikimais susijusios širdies ir kraujagyslių ligos, pvz. koronarinė liga arba prieširdžių virpėjimas, gydomi vitamino K antagonistais, taip pat yra svarbūs rizikos veiksniai [3]. Remiantis ANZDATA registro duomenimis nustatyta, jog pacientai, turintys kalcifikaciją, dažniau sirgo vainikinių arterijų (51,4 %), smegenų kraujagyslių (17,7 %) ir periferinių kraujagyslių (37,2 %) ligomis [15]. Daugumai kalcifikacija sergančių pacientų tokios gretutinės ligos, kaip GSLIL, kai ilgą laiką atliekamos HD, kalcio, fosfatų bei PTH kiekių sutrikimai, piktybiniai navikai, alkoholinė kepenų liga, hipoalbuminemija ir autoimuniniai sutrikimai, gali būti predisponuojantys veiksniai [7, 16]. Manoma, kad įtakos gali turėti ir autoimuninės ligos, nes kalcifikacija pasireiškia pacientams, sergantiems sisteminė raudonąja vilklige, antifosfolipidinių antikūnų sindromu, temporaliniu arteritu ir reumatoidiniu artritu. Be to, autoimuninėms ligoms gydyti vartojamos priemonės, pvz. kortikosteroidai (GKK), metotreksatas ir ultravioletiniai spinduliai, yra galimi kalcifikacijos sukėlėjai. Infekcinis, autoimuninis ir alkoholinis hepatitai taip pat yra rizikos veiksniai. Manoma, kad kalcifikaciją sergant kepenų ligomis sukelia uždegimas arba įgyta trombofilija dėl baltymų C ar S trūkumo [5]. GSLIL sergantiems asmenims dažniau pasireiškia ši būklė, nes sutrikus inkstų funkcijai sutrinka kalcio ir fosfatų apykaita, todėl susidaro palankios sąlygos kraujagyslėms kalkėti [7]. Kitas rizikos veiksnys – hiperparatiroidizmas, nulemtas antrinio vitamino D trūkumo, sudaro palankias sąlygas kalcifikacijai vystytis, nes sumažėjus vitamino D kiekiui sumažėja kalcio pasisavinimas, dėl to padidėja PTH koncentracija, galiausiai fosfatų ir kalcio kiekis, o tai sukelia kraujagyslių kalcifikaciją [9]. Hiperkoaguliacinės būklės gali prisidėti prie ligos patogenezės, skatindamos kraujagyslių trombozę ir išemiją [7]. Žinoma ir apie atvejus pacientams, sergantiems paveldimomis ir įgytomis trombofilinėmis ligomis, pavyzdžiui, baltymų C ir S trūkumu, antitrombino III trūkumu, krio fibrinogenemija ir antifosfolipidinių antikūnų sindromu [5]. Pacientai, sergantys su lėtine inkstų liga susijusia mineralų ir kaulų liga, dažniausiai gydomi dialize. Jiems būdingi laboratoriniai pakitimai, didinantys kalcifikacijos išsivystymo riziką, apima hiperparatiroidizmą, hiperkalcemiją, hiperfosfatemiją, padidėjusį kalcio ir fosforo produktų kiekį,

hipoalbuminemiją bei vitamino D apykaitos sutrikimus [3, 16, 17]. PTH koncentracija serume, mažesnė nei 100 pg/ml, gali rodyti adinaminę kaulų ligą, nepriklausomą kraujagyslių kalcifikacijos rizikos veiksnį [5]. Tačiau visi šie rodmenys negali būti laikomi tiksliais diagnostiniais žymenimis.

Tam tikri vaistai, pvz. vitamino K antagonistai (varfarinas), GKK, kalcio pagrindo fosfatų rišikliai, aktyvuotas vitaminas D, geležies preparatai, kilpiniai diuretikai, ir traumos, susijusios su poodinėmis insulino ar heparino injekcijomis, didina kalcifikacijos išsivystymo riziką [3, 5, 7, 8]. Varfarinas skatina HD gydomų pacientų kraujagyslių kalkėjimo procesus, slopindamas nuo vitamino K priklausomų baltymų, įskaitant osteokalciną ir matricos Gla baltymus, ir γ -gliutamilo karboksilinimą [3, 5, 8]. Varfarinu gydomiems pacientams gali nepavykti slopinti kraujagyslių kalcifikacijos dėl sumažėjusio šių baltymų aktyvių formų kiekio [5]. Vokietijos registro duomenis nagrinėjantis tyrimas parodė, kad apie 50 % pacientų, sergančių kalcifikacija, vartojo varfariną [4].

Gydymo būdai

Kalcifikacijos gydymas yra sudėtingas procesas, į kurį įtraukiama įvairių specialybių gydytojų komanda. Pagrindiniai gydymo tikslai – skausmo kontrolė, infekcijų (žaizdų ir sisteminių) profilaktika, žaizdos gijimas ir užsitraukimas, galiausiai – išgyvenamumas [11]. Nors nėra žinoma, kaip išgydyti kalcifikaciją, nėra sukurta visuotinių gairių ar rekomendacijų bei atrasta įrodytų efektyvių gydymo būdų, tačiau pagrindinis gydymo metodas yra inkstų ligos valdymas, optimizuojant inkstų funkciją, kontroliuojant mineralų apykaitą, ypač mažo kalcio bei fosfatų kiekio palaikymą, reguliariai atliekant HD, jei įmanoma – inkstų transplantaciją. Nereikėtų pamiršti žaizdų priežiūros, mitybos gerinimo priemonių, ypač svarbu šalinti varginančius simptomus [7, 15, 17]. Kartais pacientams dėl kitų gretutinių būklių reikalingas gydymas antikoagulantais. Jau aptartas rizikos veiksnys yra vieno jų, varfarino, vartojimas. Rekomenduojama vietoj vitamino K antagonistų (varfarino) vartoti tiesioginius geriamuosius antikoagulantus, įskaitant Xa faktoriaus inhibitorius [3]. Vienas perspektyviausių kalcifikacijos gydymo metodų galėtų būti natrio tiosulfatas. Jis dažnai vartojamas ne pagal nustatytą paskirtį (angl. *off-label*) [11]. Nors šis vaistas nėra registruotas, tačiau dėl galimų kalcio chelatavimo ir antioksidacinių savybių yra perspektyvus gydant kalcifikaciją sergančius pacientus. Šių pacientų, vartojančių natrio tiosulfatą, būklė pagerėja – sumažėja skausmas ir sustoja odos pažeidimų progresavimas, mažėja minkštųjų audinių kalcifikacija bei sumažėja mirštamumas [16, 17]. Aprašyta, kad kalcifikacijos pažeidimus padeda šalinti ir tiesiai į žaizdą leidžiamas natrio tiosulfatas [5]. Jis chelatuoja kalcio druskas ir sudaro geriau tirpstantį produktą (kalcio tiosulfatą), mažina reaktyviųjų deguonies junginių kiekį ir sukelia vazodilataciją [8]. Kadangi kalcio nuosėdos, palyginti su kitomis kalcio druskomis, pasižymi didesniu tirpumu, jos lengviau pasišalina iš organizmo, taip skatindamos kalcio pertekliaus šalinimą iš pažeistos kraujagyslės [3]. Nėra nustatyta tikslų gairių, kaip naudoti

natrio tiosulfatą. Pacientams, kuriems dializė atliekama 3 kartus per savaitę, rekomenduojama intraveninę natrio tiosulfatą, kurio dozės svyruoja nuo 12,5 g iki 25 g, sumaišytą su 100 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalu, suleisti per kiekvieno HD seanso paskutines 30–60 minučių [5, 19]. Gydymą siūloma tęsti tol, kol simptomai visiškai išnyks [19].

Keli atvejai patvirtino, kad bisfosfonatų, ypač pamidronato, infuzijos į veną yra veiksmingas GSLIL pacientų gydymo būdas [3]. Svarbu palaikyti PTH kiekį nuo 150 ng/ml iki 300 ng/ml, o šiam kiekiui reguliuoti vietoj aktyvuoto vitamino D pirmenybė teikiama medikamentinei paratiroidektomijai vartojant kalcimimetinį preparatą – cinakalcetą [7]. Chirurginė paratiroidektomija atliekama tik esant prastai reakcijai į medikamentinį gydymą ir atsižvelgiant į galimas chirurginės žaizdos infekcijos, „alkanų kaulų“ sindromo ir adinaminės kaulų ligos riziką [5, 12]. Ligos progresavimą lėtina kalcio, fosforo ir vitamino D kiekio mažinimas mityboje, ne kalcio fosfatų rišikliai ir dializės klirenso optimizavimas [18]. Būtina vengti hiperkalcemijos, nes ji gali sustiprinti simptomus ir pagreitinėti ligos procesą, todėl rekomenduojama vengti kalcio papildų ir didelio kalcio kiekio dializate [5, 7]. Zeng ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad sevelameras gali būti naudingas LIL pacientams siekiant užkirsti kelią jų mirtingumui dėl įvairių priežasčių ir kraujagyslių kalcifikacijai bei sukelti GSLIL pacientams mažiau hiperkalcemijos bei hiperfosfatemijos epizodų, palyginti su kalcio turinčiais rišikliais [4].

Skausmo malšinimas ir žaizdų priežiūra yra neatsiejama gydymo dalis, siekiant pagerinti paciento gyvenimo kokybę [16]. Žaizdų priežiūra priklauso nuo daugybės įvairių aspektų, o pagrindiniai tikslai – kontroliuoti eksudatą, užkirsti kelią infekcijai, palengvinti žaizdos gijimą ir užtikrinti, kad žaizdos dugne nebūtų nekrozės apimtų negyvybingų audinių. Chirurginio žaizdos išvalymo tikslas – pašalinti negyvybingus audinius (nepažeidžiant gretimų sveikų audinių), kad žaizda lengviau gytų. Dideli nekroziniai plotai gali neužgyti naudojant konservatyvų gydymą ir kelti didesnę infekcijos riziką. Atlikus retrospektyvią Mayo klinikos 63 kalcifikacijos atvejų analizę nustatyta, kad pacientų, kuriems buvo atliktas chirurginis žaizdos valymas, išgyvenamumas per vienerius metus buvo 61,6 %, palyginti su 27,4 % pacientų, kuriems chirurginis žaizdos valymas neatliktas [5]. Gydymui atsparių žaizdų priežiūra apima skausmo malšinimą, sepsio kontrolę, bendrą žaizdų priežiūrą ir valymą, paratiroidektomiją, bisfosfonatus arba hiperbarinę deguonies terapiją (HBO_2) [9, 18]. Kartu su žaizdų šalinimu gali būti taikoma neigiamo slėgio žaizdų terapija, siekiant palengvinti sveiko granuliacinio sluoksnio formavimąsi [5]. Neigiamo slėgio žaizdų terapija neapsiriboja vien tik žaizdos kraštų ir sienelių sutraukimu. Ji apima platų veikimo spektrą – nuo valomojo poveikio, kai iš žaizdos ištraukiamas skystis, iki naudingos vietinės neoangiogenezės ir ląstelių stimuliacijos [20]. Kitas panašus gydymo metodas, HBO_2 , siūlomas kaip antro pasirinkimo [5]. Fiziologiniu požiūriu HBO_2 padeda šalinti kalcifikacijai būdingą dėl smulkių kraujagyslių pažeidimo atsiradusią audinių hipoksiją, padidindama kraujotakoje esančio

deguonies kiekį, pasiekiantį hipoksines žaizdas, o tai skatina kolageno formavimąsi ir angiogenezę [13]. Antibiotikai sergant kalcifikacija įprastai neskiriami, tačiau privalo būti skirti pastebėjus žaizdos infekcijos požymių [3].

Randomizuotame, dvigubai aklame, trečios fazės, placebo kontroliuojamame tyrime CALCIPHYX nagrinėtas mažiau žinomas vaistas – mioinozitolio heksafosfatas. Tai natūrali medžiaga, kuri jungiasi su hidroksiapatitu. Jos randama daug skaidulų turinčiuose maisto produktuose. Ši medžiaga buvo sukurta kaip į veną leidžiamas kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorius. Tyrimai parodė, kad vaistas giminingai jungiasi su hidroksiapatitu užkirsdamas kelią susidaryti ir augti hidroksiapatito kristalams, sukeliantiems medialinę kalcifikaciją [11]. Skausmo malšinimas yra vienas sudėtingiausių kalcifikacijos gydymo aspektų. Daugumos pacientų gyvenimo kokybė yra prasta dėl nepakeliamo skausmo, kuris dažnai yra atsparus įprastiniams analgetikams [6]. Kalcifikacijos sukeltam skausmui malšinti dažnai prireikia narkotinių analgetikų. Dializuojamiems pacientams reikėtų vengti morfino, kodeino ir hidrokodeono dėl neurotoksinių metabolitų kaupimosi. Oksikodonas ir hidromorfonas gali būti skiriami pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, tačiau tuomet reikia atidžiai stebėti dėl šalutinio poveikio. Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimas gali būti ribojamas esant sutrikusiai inkstų funkcijai [5]. Yra pranešimų, rodančių, kad po inkstų transplantacijos pacientams, sergantiems GSLIL, kalcifikaciniai pažeidimai pagerėjo arba visiškai išnyko. Tačiau kalcifikacija gali išsivystyti ir po transplantacijos, o transplantacijos metu vartojami imunosupresiniai vaistai gali padidinti odos pažeidimų infekcijos riziką [6].

Prognozė

Kalcifikacijos prognozė, nepaisant visų diagnostikos ir gydymo metodų, išlieka bloga [16]. Pacientų, sergančių kalcifikacija, mirštamumas yra 2,5–3 kartus didesnis nei šios būklės neturinčių HD pacientų, o pirmaisiais metais po ligos diagnozės pacientų mirštamumas nuo kalcifikacijos siekia 45–80 %, todėl labai svarbu laiku nustatyti diagnozę ir imtis intervencijos [14, 16]. Su kalcifikacija susijęs mirštamumas yra itin didelis dėl tokių komplikacijų kaip sepsis, organų nepakankamumas, šalutinis gydymo poveikis ir gydymo nutraukimas dėl nekontroliuojamos ligos naštos [15, 16]. Vidutinė išgyvenimo trukmė yra 3 mėnesiai, o mirštamumas po 6 mėnesių artėja prie 30 % [4, 10]. Platus minkštųjų audinių pažeidimas, poodinė emfizema ir bakteremija rodo prastą ligos prognozę [7].

IŠVADOS

Kalcifikacija – reta būklė, pasireiškianti asmenims, sergantiems GSLIL ir gydomiems HD. Tokių pacientų mirštamumas siekia 45–80 %. Būdinga įvairios lokalizacijos, dažniausiai proksimalinių sričių, skausmingi odos pažeidimai ir blogai gyjančios opos. Priežastys ir mechanizmai nėra gerai ištirti, tačiau išsivystymui turi įtakos padidėję PTH, kalcio ir fosfatų kiekiai, aktyvuoto vitamino D vartojimas, kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorių trūkumas. Liga gali

pasireikšti visiems, tačiau dažniau nustatoma moterims, vyresnio amžiaus, baltaodžiams asmenims. Svarbiausios gretutinės būklės – antsvoris, nutukimas, CD, hiperparatiroidizmas, arterinė hipertenzija, vainikinių arterijų ir periferinių kraujagyslių ligos bei gydymo HD trukmė. Nėra specifinio diagnostikos metodo, tačiau odos biopsija laikoma auksiniu standartu. Išlieka poreikis toliau tirti kalcifikacijos terapines galimybes, nes nėra įrodytų efektyvių gydymo metodų. Vienas perspektyviausių preparatų – natrio tiosulfatas, o taikant konservatyvias priemones daugiausia dėmesio skiriama PIT optimizuoti, mineralinių medžiagų pusiausvyros sutrikimams kontroliuoti ir kruopščiai žaizdų bei skausmo priežiūrai.

Gauta: 2025 01 28 Priimta spaudai: 2025 02 04

Summary

CALCIPHYLAXIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: HIGHLIGHTS AND TREATMENT OPTIONS

Aistė Bagdonavičiūtė, Laurynas Rimševičius

Objective. The aim is to analyse the scientific literature and provide evidence-based information on calciphylaxis in patients with chronic kidney disease, presenting the most important aspects.

Material and methods. A literature search was performed in PubMed and Google Scholar databases. Keywords used in English: chronic kidney disease, end-stage renal disease, calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy. The analysis included articles published in the last 10 years.

Results. The incidence of chronic kidney disease is rising globally, along with more disease-related complications. Calciphylaxis is a rare life-threatening complication with unclear causes, but linked to elevated parathyroid hormone, calcium and phosphate levels, activated vitamin D use and lack of vascular calcification inhibitors. Calcification is a significant process, which causes endothelial dysfunction and microthrombus formation. Symptoms include proximal subcutaneous nodules, poorly healing, painful skin lesions complicated by infections. Calciphylaxis is more common in women, elderly and white individuals. Metabolic disorders, hyperparathyroidism, cardiovascular disease, hemodialysis duration and certain drugs are key risk factors. The gold standard for diagnosis is skin biopsy. Sodium thiosulphate is a promising therapy, though no specific treatment exists.

Conclusions. Calciphylaxis is a rare condition that occurs in patients with end-stage chronic kidney disease and treated with haemodialysis, characterised by painful skin lesions of various localisations, caused by elevated parathyroid hormone, calcium, phosphate levels, activated vitamin D use, and lack of vascular calcification inhibitors. Although chronic kidney disease and calciphylaxis are increasing, no specific effective treatment or standardised diagnostic method exist.

Keywords: chronic kidney disease, calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy.

LITERATŪRA

1. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024 Apr 1; 105(4): S117–314.
2. Chronic kidney disease – Level 3 cause | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-chronic-kidney-disease-level-3-disease>
3. Yousuf S, Busch D, Renner R, Schliep S, Erfurt-Berge C. Clinical characteristics and treatment modalities in uremic and non uremic calciphylaxis – a dermatological single-center experience. *Renal Failure* [Internet]. 2024 Jan 4; 46(1). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10773653/>
4. Wang N, Angioi A, Hanset N, Ye X, Lu S, Zhu Y. Individualizing the lifesaving journey for calciphylaxis: addressing rapidly progressive attacks with multidimensional and AI research for regenerative medicine. *Renal Failure* [Internet]. 2024 Sep 5; 46(2). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11378655/>
5. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases* 2015 Jul; 66(1): 133–46.
6. Westphal SG, Plumb T. Calciphylaxis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519020/>
7. Chaganlal PP, Kalandoor V, Jones DT, Pace C, Silver SA. Advanced Calciphylaxis in a Patient With End-Stage Renal Disease: A Case Report Highlighting Diagnostic and Therapeutic Challenges in Late-Stage Presentation. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 7. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11380459/>
8. Shankarappa TR, Jairam A, Kedlaya PG, Satish R. Relapsing Calciphylaxis of the Breast: Glucocorticoids – Friend or Foe? *Indian Journal of Nephrology* [Internet]. 2023 Sep 29. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11450867/>
9. Shah N, Xiong J, Shah H. Surgical Management of Penile Calciphylaxis Without Penectomy. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11410734/>

10. Parra A, Kuker RA. Calciphylaxis in a 30-Year-Old Woman With Alcoholic Cirrhosis: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 16. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11404531/>
11. Sinha S, Nigwekar SU, Brandenburg V, Gould LJ, Serena TE, Moe SM, et al. Hexasodium fytate for the treatment of calciphylaxis: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial with an open-label extension. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2024 Sep 1. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00363-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00363-8/fulltext)
12. Angammana CU, Fernando H, Silva F. Penile Calciphylaxis Obscured by Phimosis in an End-Stage Renal Disease Patient: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2024 Aug 18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11408742/>
13. Tanaka HL, Rees JR, Zhang Z, Ptak JA, Hannigan PM, Silverman EM, et al. Emerging Indications for Hyperbaric Oxygen Treatment: Registry Cohort Study. *Interactive Journal of Medical Research* [Internet]. 2024 Aug 20; 13: e53821.
14. Toker M, Forelli N, Wind O, Khanna U, Jaller JA, Fischer S, et al. Histopathology and radiologic imaging for the confirmation of calciphylaxis in a diverse population: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2024 Mar 19; 91(1): 148–51. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(24\)00503-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(24)00503-6/fulltext)
15. Toussaint ND, Davies CE, Bongetti E, Ruderman I, Elder GJ, Hawley CM, et al. Calciphylaxis Episodes in the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Kidney Int Rep* 2024 Jan 18; 9(4): 951–9.
16. Grittani A, Kouzounis K, Zarry S, Suarez JH. The Accelerated Onset of Calciphylaxis in a 72-Year-Old Female Hemodialysis Patient. *Cureus* [Internet]. 2024 Apr 17. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11101609/>
17. Alyousef N, Alsakran WA, Maktabi A. Calciphylaxis Mimicking Giant Cell Arteritis: A Case Report. *Case Reports in Ophthalmology* [Internet]. 2024 Oct 4; 15(1): 717–23. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11521537/>
18. Salupo N, Norris M, Taliencio JJ. Calciphylaxis. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2024 Jan 29; 124(5): 241–2.
19. Generali JA, Cada DJ. Sodium Thiosulfate: Calciphylaxis. *Hospital Pharmacy* [Internet]. 2015 Nov; 50(11): 975–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750847/>
20. Kirby J. Hyperbaric Oxygen Therapy and Negative Pressure as Advanced Wound Management. *Missouri Medicine* [Internet]. 2019 May; 116(3): 192. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6690277/>