

Кальцифицирующая уремиическая артериолопатия (кальцифилаксия)

Обзор литературы и собственное наблюдение

Л.В. Егшатын^{1,2}, **Л.Я. Рожинская**³

¹ Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

² Отдел изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦ «Профилактической Медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101000, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, Москва, Россия

³ Отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, Москва, Россия

Calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis)

Review and case description

L.V. Egshatyan^{1,2}, **L.Ya. Rozhinskaya**³

¹ Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

² Federal State Institution «National Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry Healthcare of the Russian Federation, bld. 10, Petroverigskiy lane, 101000, Moscow, Russian Federation

³ Department of Neuroendocrinology and Osteopathy, Federal State Institution «Endocrinologic Scientific Center» of the Ministry Healthcare of the Russian Federation, 11, Dm. Ulyanova Str., 117036, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: кальцифицирующая уремиическая артериолопатия, кальцифилаксия, вторичный гиперпаратиреоз, гемодиализ, цинакалцет, севеламер, тиосульфат натрия

Резюме

Кальцифицирующая уремиическая артериолопатия (КУА), ранее известная как кальцифилаксия, является редким и серьезным проявлением внескелетной кальцификации у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. КУА характеризуется тяжелым течением и является системной кальцификацией кожных артериол, приводящей к ишемии и подкожному некрозу тканей. До настоящего времени не установлен точный патогенез заболевания, также нет никаких специфических лабораторных маркеров диагностики. Лечение подразумевает мультиинтервенционный подход (адекватный диализ; обработка ран; медикаментозная терапия; отмена препаратов, относящихся к факторам риска развития или ухудшения течения КУА; соблюдение строгой гипофосфатной диеты), который показывает высокую эффективность и позволяет сократить смертность. Однако оптимальные дозы препаратов и продолжительность терапии нуждаются в дальнейшем изучении. В данной статье мы представляем обзор современной литературы, также результат собственного наблюдения и комплексного подхода к лечению КУА у 64-летней пациентки с хронической болезнью почек 5 стадии с тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза, с высокой степенью коморбидности, находящейся на лечении программным гемодиализом. На фоне многокомпонентной терапии и комплексного подхода к проблеме был получен положительный эффект.

Адрес для переписки: Егшатын Лилит Ваниковна

E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

Abstract

Calcific uremic arteriopathy (CUA), previously also called calciphylaxis, is one of the several types of extra-osseous calcification and a rare and devastating disorder which most often occurs in patients with severe renal disease. CUA is a serious disorder characterized by systemic medial calcification of the arterioles that leads to ischemia and subcutaneous necrosis. The pathogenesis of CUA is poorly understood, and the optimal treatment is not known. A multi-interventional strategy (adequate dialysis, surgical debridement and wound care, hypophosphatic diet, drug treatment) is likely to be more effective than any single therapy and allows one to reduce mortality. Here we present a case of a 64-year-old female with the end-stage renal disease on chronic hemodialysis and with several secondary hyperparathyroidism (extensive two ulcers on the left leg with necrotic eschars). Our case study shows that multi-interventional strategy is likely to be more effective in treatment of CUA in patients with the end-stage renal disease on hemodialysis with several secondary hyperparathyroidism.

Key words: calcific uremic arteriopathy, calciphylaxis, secondary hyperparathyroidism, haemodialysis, cinacalcet, sevelamer, sodium thiosulfate

Введение

Кальцифицирующая уремиическая артериолопатия (КУА) является одним из проявлений внескелетной кальцификации у пациентов с терминальной стадией ХБП, характеризуется тяжелым течением и проявляется системной кальцификацией кожных артериол, приводящей к ишемии и подкожному некрозу тканей.

Еще в 1855 г кальцификацию сосудов у пациентов с поражением почек отметил Virchow, а в 1979 г. Alfrey et al. показали ее высокую распространенность у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми людьми [21].

Термин «кальцифилаксия» введен в 1962 г. Selye [36]. С 1960-ых годов появились данные об ишемическом некрозе периферических тканей, сосудистой кальцификации и кожных изъязвлениях у диализных пациентов и у пациентов после трансплантации почек с тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [9]. Синдром напоминал модель, описанную Selye, и был назван уремиической кальцифилаксией.

Гистопатологической особенностью уремиической кальцифилаксии является сосудистая кальцификация, которая отсутствовала в модели Selye. В 1998 г было рекомендовано данный синдром переименовать в кальцифицирующую уремиическую артериолопатию [12, 25] и исключить из синдрома повреждения кожи, вызванного системным васкулитом или гиперкоагуляцией без сосудистой кальцификации [25]. КУА распространяется также на внутренние органы: легкие, миокард и кишечник [3].

Патогенез

До настоящего времени детальные механизмы развития КУА не установлены. Известно, что главная роль в возникновении и прогрессировании внескелетной кальцификации принадлежит гиперкальциемии, гиперфосфатемии, повышению уровня фосфорно-кальциевого произведения ($[Ca] \times [P]$).

Эти метаболические нарушения часто наблюдаются при тяжелом течении ВГПТ, назначении больших доз кальций-содержащих фосфат-биндеров, активных метаболитов или аналогов витамина D.

Однако связать КУА только с ВГПТ неправильно, т.к. у большинства пациентов с тяжелым течением ВГПТ нет признаков некроза кожи и, наоборот, у многих пациентов с КУА нет ВГПТ, что указывает на важную роль дополнительных факторов, участвующих в патогенезе КУА [32]. Скорее всего, эта роль принадлежит ключевым белкам, стимулирующим или ингибирующим кальцификацию сосудов, остеобласт-подобным клеткам, стимулирующим внескелетную кальцификацию и т.д. [14, 18].

Факторы риска развития КУА

По данным различных исследований, были определены различные факторы риска развития КУА у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Основными из них являются:

1. Женский пол [12, 27, 30, 32].
2. Ожирение, возможно за счет увеличения напряжения кожных и подкожных артериол, приводящих к дистрофической кальцификации артериол [5, 22].
3. Увеличение концентрации сывороточного фосфора, кальция и $[Ca] \times [P]$ произведения [27].
4. Снижение концентрации белков, ингибирующих кальцификацию, например, фетуина-А и матричного Gla-протеина [24].
5. Различные препараты [1, 15, 16, 26, 27, 31, 41]:
 - Варфарин
 - Кальций-содержащие фосфатбиндеры
 - Активные метаболиты витамина D и их аналоги
 - Глюкокортикоиды системного действия
 - Препараты железа (при биопсии пораженной ткани у пациентов с КУА, принимающих препараты железа, были выявлены депозиты железа [16]).
6. Повышенная свертываемость крови – при дефиците белков С и S, антифосфолипидном синдроме [17, 28, 35, 43].
7. Гипоальбуминемия [20].

Клиническая картина

КУА характеризуется появлением мучительно болезненных зон ишемического некроза, которые чаще развиваются в местах с избыточно развитой подкожно-жировой клетчаткой, такие как живот, ягодицы и бедро [22]. В ретроспективном обзоре по КУА встречаемость поражения ног составила 60%, живота – 23%, ягодиц – 9% [27].

У диализных пациентов чаще выявляется ишемическая миопатия, характеризующаяся болезненностью, мышечной слабостью, которая является менее частым осложнением и не сопровождается некрозом кожи [13].

Диагностика

Нет никаких специфических лабораторных маркеров КУА. Косвенными могут служить повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), $[Ca] \times [P]$ произведения, хотя эти отклонения не всегда наблюдаются при КУА [16].

В диагностике наиболее информативным методом является биопсия кожи. Однако специфичность и чувствительность биопсии кожи в диагностике КУА не определены, отсутствуют четкие гистологические критерии для постановки диагноза. Серьезным осложнением биопсии кожи у пациентов с КУА является изъязвление мест разреза, что ограничивает применение этого диагностического метода у данного контингента больных. Безусловным противопоказанием к биопсии кожи служит наличие инфекционных осложнений [16].

При гистологическом исследовании обнаруживаются отложение депозитов кальция в стенках артерол, эндovasкулярный фиброз, жировой некроз, кальцификация, что приводит к ишемическому некрозу [9]. Указанные изменения вызывают сужение просвета мелких сосудов, обеспечивающих перфузию дермы, что и приводит к ишемии ткани с последующим некрозом.

Кроме биопсии для постановки диагноза можно использовать данные рентгенограмм, компьютерной томографии (КТ) с высокой разрешающей способностью.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику КУА необходимо проводить с атеросклеротическим поражением, холестериновой эмболией или тромбозом, эндартериитами, некрозом, вызванным варфарином, васкулитами, целлюлитом, нефрогенным системным фиброзом и т.д. При КУА отсутствуют другие характерные для васкулитов симптомы. В отличие от атеросклеротического поражения нет ослабления или исчезновения пульсации на артериях нижних конечностей [17].

Лечение

До настоящего времени не определена оптимальная терапия КУА. Считается, что мультиинтервенционная терапия намного эффективнее, чем использование какого-либо одного метода терапии. В одном исследовании комплексный подход к терапии КУА показал выраженную положительную динамику у 6 из 7 пациентов [4].

Предлагаются следующие методы:

- Хирургическая обработка и обезболивание. Роль хирургической обработки раны до сих пор остается спорным вопросом, т.к. удаление некротической ткани может увеличить риск развития сепсиса. Однако ретроспективный анализ показал, что при хирургической обработке ран выживаемость пациентов составляет 62% в год, по сравнению с 27,4% – без обработки [42].
- Применение антибиотиков широкого спектра [32].
- Предотвращение травматизации тканей, включая подкожные инъекции [32].
- Терапия кислородом (10-15 л кислорода через маску в течение двух часов в день или гипербарическая кислородная терапия – 2,5 атм. в течение 90 минут в день) [32].
- Терапия тиосульфатом натрия (ТСН). Механизм действия ТСН состоит в растворении солей кальция, включенных в ткань. Доза препарата, по данным различных источников, варьирует от 5 до 25 г три раза в неделю в течение многих месяцев. По данным небольшого количества исследований, выявлено, что применение препарата уже через 2 недели уменьшает выраженность КУА, а через 6 месяцев – приводит к полному исчезновению. Было также показано, что, обладая антиоксидантным действием, ТСН улучшает состояние эндотелия сосудов [7, 8, 11].
- Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена [6]. До настоящего времени нет рандомизированных сравнительных проспективных или наблюдательных крупных исследований, которые оценили бы действие различных препаратов, направленных на коррекцию фосфорно-кальциевого обмена. Исходя из того, что при КУА необходимо нормализовать $[Ca] \times [P]$ произведение, предполагается использовать фосфатбиндеры, не содержащие кальций, такие как севеламера гидрохлорид или лантана карбонат. В исследованиях было продемонстрировано положительное влияние севеламера гидрохлорида на сосудистую кальцификацию по сравнению с фосфатбиндерами, содержащими кальций [10], однако данных о влиянии препарата на КУА нет. При наличии ВГПТ рекомендуется использовать цинакалцет (Мимпару), однако также нет исследований, которые сравнили бы эффективность цинакалцета с аналогами витамина D у пациентов с КУА. Учитывая, что препараты витамина

Д повышают уровень сывороточного фосфора и кальция, при сочетании КУА с ВГПТ разумнее использование цинакалцета, который уменьшает как уровень ПТГ, так и $[Ca] \times [P]$ произведение [34, 37, 40]. В рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE с участием 360 гемодиализных пациентов с ВГПТ показано, что сочетание цинакалцета с низкими дозами витамина D ослабляет прогрессирование сосудистой кальцификации [33].

- Некоторые исследователи считают, что при наличии КУА и ВГПТ, несмотря на эффективность цинакалцета, желательнее провести паратиреоидэктомию, хотя преимущество последней относительно уменьшения выраженности КУА не доказано [2, 19, 23].
- Показано, что применение бисфосфонатов (например, памидроната или этидроната) улучшает течение КУА [29, 38, 39].
- Увеличение длительности сеанса и частоты проведения гемодиализа. После развития КУА предлагается увеличение частоты сеанса гемодиализа до четырех часов ежедневно в течение семи дней, далее 5-6 раз в неделю до исчезновения признаков КУА [33].
- Использование диализного раствора с содержанием кальция не более 1-1,5 ммоль/л [33].
- Прекращение приема препаратов, которые могут ухудшить течение КУА – витамина D, препаратов кальция, варфарина (при отсутствии противопоказаний к отмене), глюкокортикоидов и железа [32].

Представляем собственный опыт лечения кальцифицирующей уремиической артериопатии у пациентки с ВГПТ, получающей терапию гемодиализом

В декабре 2013 г. нами была проконсультирована пациентка Г., 64 лет с ХБП 5, находящаяся на заместительной почечной терапии (гемодиализ).

Пациентка жаловалась на мышечную слабость, боли в костях и суставах, кожный зуд, наличие кожных уплотнений, изъязвление кожи и подкожной клетчатки в области нижней трети латеральной и задней поверхности левой голени.

Из анамнеза известно, что в 1995 г. поставлен диагноз хронического гломерулонефрита (смешанный вариант). В 2006 г. пациентка перенесла Q-позитивный передний – распространенный инфаркт миокарда. С 2010 наблюдается пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, наблюдается у кардиолога.

В 2010 г. была диагностирована V стадия ХБП и с 11.06.2010 г. начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом. ВГПТ с гиперкальциемией и гиперфосфатемией (без приема препаратов витамина D и кальция) диагностирован в 2008 г.

На фоне выраженной декомпенсации фосфорно-кальциевого обмена (нПТГ 2529-2158 пг/мл (150-300 KDOQI), общий кальций 2,69-2,73 ммоль/л (2,15-2,55), фосфор 2,42-2,46 ммоль/л (0,87-1,45), $[Ca] \times [P]$ произведение 6,49-6,5 ммоль/л²) в июне 2013 г. появилось изъязвление кожи и подкожной клетчатки в области нижней 2/3 латеральной поверхности левой голени. Диагностирована кальцифицирующая уремиическая артериопатия (рис. 1).

В связи с тяжелым проявлением внескелетной кальцификации в июне 2013 г. впервые пациентке был рекомендован препарат из группы кальцимитетиков – цинакалцет 30 мг в день. На фоне приема цинакалцета наблюдалась положительная клиническая динамика – уменьшение выраженности кожного зуда, подкожных уплотнений (кальцификатов), болей в суставах и лабораторная динамика – нормализация уровня общего кальция с тенденцией к гипокальциемии. К терапии был добавлен препарат кальция (эквивалентно элементарному кальцию – 1000 мг в день), увеличена концентрация кальция в диализном растворе до 1,75 ммоль/л. На этом фоне уровень ПТГ снизился до 1042,5-944,5 пг/мл, общего кальция – до 2,46-2,3 ммоль/л, фосфора – до 1,91-2,3 ммоль/л, $[Ca] \times [P]$ произведения – до 4,69-4,9 ммоль/л². Пациентка периодически наблюдается у ангиохирурга, проводится обработка раны.

В декабре 2013 г. кальцифицирующая уремиическая артериопатия была выявлена в области нижней трети задней поверхности левой голени (рис. 2).

Проведены лабораторно-инструментальные исследования, которые выявили:

- При Эхо-КГ – дилатацию полостей сердца с выраженным нарушением сократимости миокарда левого желудочка. Нарушение сократимости миокарда правого желудочка. Недостаточность митрального клапана на фоне выраженного кальциноза. Недостаточность трикуспидального клапана. Легочную гипертензию. Кальциноз аортального клапана с регургитацией. Атеросклероз аорты.



Рис. 1. Кальцифицирующая уремиическая артериопатия нижней трети латеральной поверхности левой голени



Рис. 2. Кальцифицирующая уремическая артериолопатия нижней трети задней поверхности левой голени

- При УЗИ щитовидной и околощитовидных желез диагностирован многоузловой зоб, признаки гиперплазии правой нижней, левой нижней и верхней околощитовидных желез.
- При рентгенограмме стоп – обызвествление стенок сосудов 4 ст.
- При денситометрии (по Т-критерию) отсутствовало снижение минеральной плотности костей в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) -0,4 SD и в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) -0,6 SD; в шейке бедренной кости (песк) была диагностирована остеопения со снижением минеральной плотности до -1,2 SD.
- При лабораторном исследовании: кальций общий 2,43 ммоль/л, фосфор 2,19 ммоль/л, альбумин 41 г/л, [Ca]×[P] произведение 5,32 ммоль/л², общий холестерин 3,2 ммоль/л, иПТГ 2586 пг/мл, ТТГ 1,38 мкМЕ/мл, гемоглобин 85-100 г/л (на фоне ЭПО терапии).

Установлен клинический диагноз: хроническая болезнь почек, 5 ст. в исходе хронического гломерулонефрита (смешанный вариант). Программный гемодиализ с 11.06.2010 г. Вторичный гиперпаратиреоз тяжелого течения с гиперплазией трех околощитовидных желез. Кальцификация мягких тканей, кальцифицирующая уремическая артериолопатия нижней трети левой голени. Многоузловой эутиреоидный зоб. Артериальная гипертензия. ИБС. Перенесенный Q-позитивный инфаркт миокарда передней стенки от 07.03.2006г, стадия рубцевания. Снижение глобальной сократимости левого желудочка. Стенокардия напряжения 2 ФК. Хроническая сердечная недостаточность 2А, 3 ФК. Нефрогенная анемия, медикаментозная субкомпенсация.

Учитывая тяжесть течения ВГПТ, наличие трех гиперплазированных околощитовидных желез,

КУА рекомендовано проведение тотальной паратиреоидэктомии, однако после консультации кардиологом выявлено, что по соматическому (кардиальному) статусу проведение операции противопоказано. В связи с этим пациентке рекомендовано наблюдение ангиохирурга с обработкой ран и консервативная терапия, которая была направлена на:

1. коррекцию последствий ВГПТ – цинакалцет 30 мг в день;
2. уменьшение гиперфосфатемии – строгая гипофосфатная диета (до 1000 мг в день), севеламера гидрохлорид по 800 мг три раза в день, удлиненные процедуры программного гемодиализа;
3. поддержание уровня кальцемии в целевом диапазоне KDOQI (2,13-2,37 ммоль/л) – отмена препаратов кальция, уменьшение концентрации кальция в диализном растворе до 1,25 ммоль/л;
4. уменьшение выраженности признаков внескелетной кальцификации:

- фитоменадидон 0,01 г три раза в день, поскольку вызванная приемом варфарина недостаточность витамина К приводит к инактивации матриксного Gla-протеина – основного ингибитора кальцификации сосудистой стенки.

- тиосульфат натрия 30% по 8 ампул 3 раза в неделю в течение последнего часа сеанса программного гемодиализа.

При повторной консультации в марте 2014 г. выяснилось, что пациенткой были соблюдены все рекомендации, кроме приема фитоменадидона, лечение препаратом тиосульфат натрия проводилось в течение одного месяца.

При гормонально-биохимическом анализе крови (от 14.03.14 г.) – альбумин 45 г/л, кальций общий 2,14 ммоль/л, фосфор 2,13 ммоль/л, [Ca]×[P] произведение 4,55 ммоль/л², общий холестерин 3,5 ммоль/л, иПТГ 2086 пг/мл.

Несмотря на сохраняющуюся гиперфосфатемию и высокий уровень иПТГ, за три месяца комплексного подхода и терапии, отмечалась значительная объективная положительная динамика – уменьшение выраженности признаков КУА (рис. 3).

После повторной консультации, несмотря на высокий уровень иПТГ, доза цинакалцета не была увеличена из-за нормального (с тенденцией к низкому) уровня скорректированного на альбумин кальция крови. Учитывая сохраняющуюся выраженную гиперфосфатемию было рекомендовано увеличение суточной дозы севеламера гидрохлорида до 6 капсул в день, также короткий курс (однократно в течение 1 месяца) приема препаратов, содержащих гель гидроксида алюминия и гидроксида магния. В настоящее время фосфатбиндеры, содержащие алюминий, можно назначать в виде коротких курсов для коррекции уровня фосфора крови, не опасаясь алюминиевой интоксикации. Также было рекомендовано продолжение терапии тиосульфатом натрия и программный гемодиализ по схеме.



Рис. 3. Динамика кальцифицирующей уремической артериопатии нижней 2/3 латеральной и задней поверхности левой голени через 3 месяца комплексной терапии



Рис. 4. Динамика кальцифицирующей уремической артериопатии нижней 2/3 латеральной и задней поверхности левой голени через 6 месяцев комплексной терапии

Еще через 3 месяца (июнь 2014 г.) констатировано заживление раны нижней 2/3 латеральной и уменьшение раны задней поверхности левой голени (рис. 4).

Таким образом, за шесть месяцев мультиинтервенционного подхода к проблеме наблюдалась значительная объективная положительная динамика – уменьшение выраженности признаков КУА. В связи с этим рекомендовано продолжение терапии по назначенной схеме до полного заживления раны задней поверхности левой голени.

Обсуждение

Вышеописанный клинический случай наглядно демонстрирует тяжесть течения ВГПТ при отсутствии своевременной диагностики и коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Неотложной целью терапии является устранение гиперкальцемии и гиперфосфатемии. Однако нашему пациенту после диагностики КУА по месту жительства с целью профилактики гипокальцемии на фоне

приема кальцимитетика были рекомендованы препараты кальция и увеличена концентрация кальция в диализном растворе. При наличии выраженной гиперфосфатемии эти меры привели к усилению внескелетной кальцификации и увеличению риска развития других некротических поражений кожи.

При обращении к нам объем КУА, выраженность ВГПТ, невозможность проведения паратиреоидэктомии по кардинальному статусу делали прогноз достаточно серьезным. Несмотря на достаточно широкий современный арсенал лекарственных средств (кальцимитетики, неабсорбирующие кальций и не содержащие алюминий фосфатбиндеры), лечение ВГПТ тяжелого течения, особенно при наличии КУА, представляет собой сложную клиническую задачу. На основании данных зарубежной литературы, несмотря на небольшое количество исследований, к терапии был подключен препарат, растворяющий соли кальция, включенные в ткань – тиосульфат натрия. На фоне многокомпонентной терапии и комплексного подхода к проблеме был получен положительный эффект.

Заключение

Ведение пациентов с кальцифицирующей уремиической артериолопатией является сложной клинической задачей. Не всегда КУА связана с ВГПТ. У большинства пациентов с тяжелым течением ВГПТ нет признаков некроза кожи, и, наоборот, у многих пациентов с КУА нет ВГПТ, что указывает на важную роль дополнительных факторов, участвующих в патогенезе КУА. Несмотря на то, что расширились возможности консервативной терапии, корректирующей показатели фосфорно-кальциевого обмена, до сих пор не проведены слепые проспективные исследования этих препаратов. Не определена оптимальная тактика ведения пациентов с КУА.

Представленные в данной статье литературные данные и клинический случай показывают важность своевременной диагностики и правильного ведения диализных пациентов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена для предотвращения прогрессирующего поражения скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой системы. Эффективен только мультиинтервенционный подход к проблеме (адекватный диализ, обработка раны, медикаментозная терапия, соблюдение строгой гипофосфатной диеты). Однако оптимальные дозы препаратов и продолжительность лечения нуждаются в дальнейшем изучении.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. *Amuluru L, High W, Hiatt K, et al.* Metal deposition in calcific uremic arteriolopathy. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:73.
2. *Arch-Ferrer JE, Beenken SW, Rue LW, et al.* Therapy for calciphylaxis: an outcome analysis. *Surgery* 2003; 134:941.
3. *Asirvatham S, Sebastian C, Sivaram C, et al.* Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 499–502.
4. *Baldwin C, Farah M, Leung M, et al.* Multi-intervention management of calciphylaxis: a report of 7 cases. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58:988.
5. *Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, et al.* A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 376.
6. *Block GA.* Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 318.
7. *Brandenburg VM, Kramann R, Specht P, et al.* Calciphylaxis in CKD and beyond. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1314–1318.
8. *Bruculeri M, Cheigh J, Bauer G, et al.* Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial.* 2005; 18(5): 431-4.
9. *Chan YL, Mahony JF, Turner JJ, et al.* The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease. *Br. J. Dermatol.* 1983; 109: 85–95.
10. *Chertow GM, Burke SK, Raggi P.* Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kid Int.* 2002; 62: 245.
11. *Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, et al.* Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(6): 1104-8.
12. *Coates T, Kirkland G, Dymock R, et al.* Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 384–391.
13. *Edelstein CL, Wickham MK, Kirby PA.* Systemic calciphylaxis presenting as a painful, proximal myopathy. *Postgrad Med J.* 1992; 68: 209.
14. *El-Abadi M, Giacelli C.M.* Mechanisms of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14: 54–66.
15. *Farah M, Cranford RI, Levin A, et al.* Calciphylaxis in the current era: emerging 'ironic' features? *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 191.
16. *Fine A, Zacharias J.* Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int.* 2002; 61: 2210.
17. *Fischer AH, Morris DJ.* Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. *Hum Pathol.* 1995; 26: 1055.
18. *Giacelli CM, Speer MY, Li X, et al.* Regulation of vascular calcification: Roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res.* 2005; 96: 717–722.
19. *Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, et al.* Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001; 130: 645.
20. *Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, et al.* A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1580.
21. *Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, et al.* 3rd: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med.* 1979; 66: 790–796.
22. *Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, et al.* Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin («calciphylaxis») in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 588.
23. *Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, et al.* Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery.* 2000; 128: 967.
24. *Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al.* Association of low fetuin-A concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet.* 2003; 361(9360): 827-33.
25. *Llach F.* Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 32: 384–391.
26. *Luo G, Ducy P, McKee MD, et al.* Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386: 78.
27. *Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, et al.* Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001; 60: 324.
28. *Mehta RL, Scott G, Sloand JA, et al.* Skin necrosis as-

sociated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med.* 1990. 88: 252.

29. *Monney P, Nguyen Q, Perroud H, et al.* Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004. 19(8): 2130-2.

30. *Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, et al.* Sodium thio-sulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8: 1162.

31. *Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK.* Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008. 3: 1139.

32. *Peter W, Edward J et al.* Calciphylaxis (calcific uremic arteriopathy) Literature review current through. 2013. 7(2): 2-6.

33. *Raggi P, Chertow G, Torres U, et al.* The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Neph Dial Transpl.* 2011. 26(4): 1327-39.

34. *Robinson MR, Augustine JJ, Korman NJ.* Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol.* 2007. 143:152.

35. *Rostaing L, el Feki S, Delisle MB, et al.* Calciphylaxis in a chronic hemodialysis patient with protein S deficiency. *Am J Nephrol.* 1995. 15: 524.

36. *Sehje H.* Calciphylaxis. University of Chicago Press, 1962: 1-16.

37. *Sharma A, Burkitt-Wright E, Rustom R.* Cinacalcet as an adjunct in the successful treatment of calciphylaxis. *Br J Dermatol.* 2006. 155: 1295.

38. *Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, et al.* Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kid Dis.* 2006. 48(1): 151-4.

39. *Torregrosa J, Duran C, Barros X, et al.* Successful treatment of calcific uremic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrologia.* 2012. 32: 329-334.

40. *Velasco N, MacGregor MS, Innes A, et al.* Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant.* 2006. 21: 1999.

41. *Wallin R, Cain D, Sane DC.* Matrix Gla protein synthesis and gamma-carboxylation in the aortic vessel wall and proliferating vascular smooth muscle cells-a cell system which resembles the system in bone cells. *Thromb Haemost.* 1999. 82: 1764.

42. *Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al.* Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007. 56: 569.

43. *Wong J, Laumann A, Martinez M.* Calciphylaxis and antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2000. 42: 849.

Дата получения статьи: 22.06.2014

Дата принятия к печати: 19.11.2015