

Кальцифилаксис – старый знакомый или неведомый враг?

Кальцифилаксис или Calcific uraemic arteriolopathy (CUA).

Врач-нефролог СПбГБУЗ№15 Домашенко О.М.

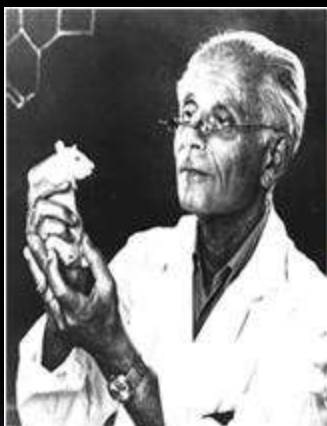
Сестрорецк - 10.12.2016

2012 год более 3000 диализных центров Японии.

- 48% диализных центров не имели случаев кальцифилаксии.
- В этих центрах опрос по осведомленности о кальцифилаксии показал:
 - Я достаточно осведомлен - 6,4% врачей
 - Я слышал об этой патологии, но не принимал участие в лечении таких пациентов 30,3% врачей
 - Знаю только это название – 37,7% врачей
 - Впервые слышу – 28%

Немного истории. Термин «кальцифилаксис»

- Термин введен в 1961-62 году Гансом Селье.



Sensitizing Agents e.g. uremia, parathyroid hormone extract, high phosphorous diet, or vitamin D

“critical period”

Challenging Agents, e.g. trauma, egg albumin, metallic salts



Rats in experimental calciphylaxis developed extensive soft tissue calcifications but did not develop small artery or arteriolar calcifications that are characteristic of human calciphylaxis. Also, unlike human calciphylaxis, these rats were able to cast off the “cutaneous molt” and replace it with new dermis without any features of calciphylaxis.



Немного истории.

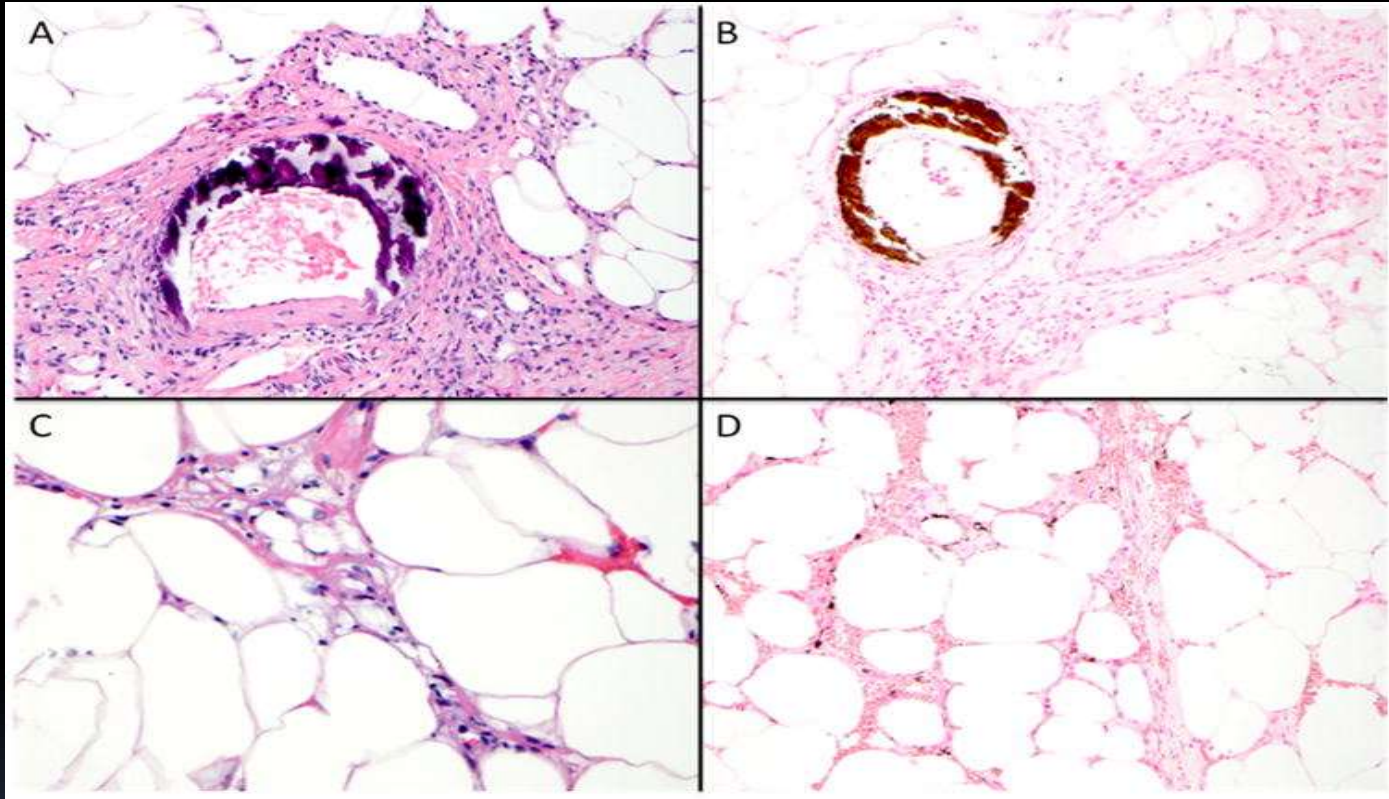
- 1969 - Rees JK., 1970 Skalnik J. - случаи кальциноза мягких тканей у пациентов с ХПН, при этом азотемия и гиперпаратиреоз считались сенсibiliзирующими агентами, а в/в железо, травматизация тканей и пр. – стимулирующим агентом.
- Отличия модели Селье от кальцифилаксиса у человека:

Нет кальциноза артериол и мелких артерий.
Животные после линьки не имели признаков кальцифилаксиса. Глюкокортикоиды предотвращали или останавливали развитие кальцифилаксиса у животных.
- В конце 1990-х новый термин - Calcific uraemic arteriopathy (CUA) – кальцинирующая уремическая артериолопатия.

Calcific uraemic arteriopathy (CUA) или кальцифилаксис.

- В настоящее время под кальцифилаксисом понимают синдром, характеризующийся прогрессирующими болезненными поражениями/изъязвлениями кожи, причиной которых является кальциноз меди и мелких и средних артериол кожи и подкожной клетчатки.
- Характерен для диализных пациентов, пациентов с почечным трансплантатом. В редких случаях может проявляться у «неуремических» пациентов с воспалительными заболеваниями, онкопатологией или первичным гиперпаратиреозом.
- Частота 1:1000 – 1:1500 диализных пациентов в год, однако вероятно не все случаи диагностируются верно и своевременно.
- Летальность в течение года от 45% до 80%, наиболее часто – сердечнососудистые катастрофы, связанные с кальцификацией крупных сосудов и септическими осложнениями, связанными с инфицированием изъязвленных тканей.
- Стандартного подхода к терапии не существует (недостаточно данных для такового).

Гистопатология.



Кальциноз, микротромбоз, и фиброинтимальная гиперплазия малых артерий и артериол кожи, приводящих к ишемии и интенсивному септальному панникулиту.

Клинические проявления:

- **Кожные** : сетчатое ливедо, сетчатая пурпура, фиолетовые бляшки или узелки, изъязвления, иногда образование пузырей. Некрозы с черным струпом. Инфицированные язвы.
- **Внекожные проявления**: локализация - скелетные мышцы, головной мозг, легкие, кишечник, глаза и брызжейка.

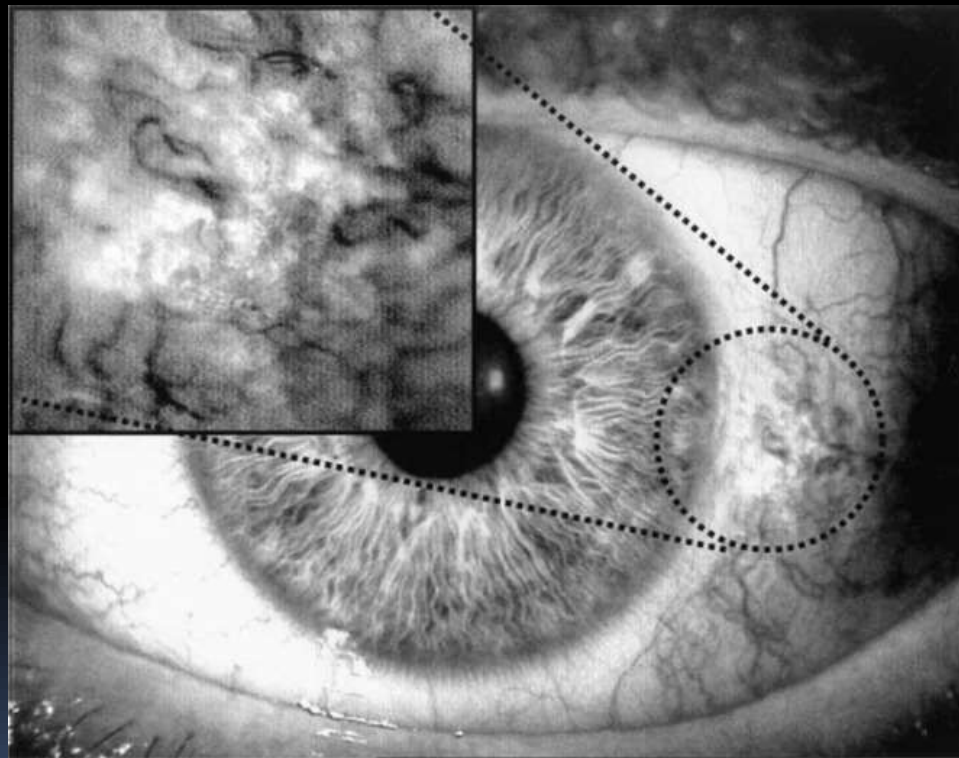
Поражения кожи – сетчатое ливедо.



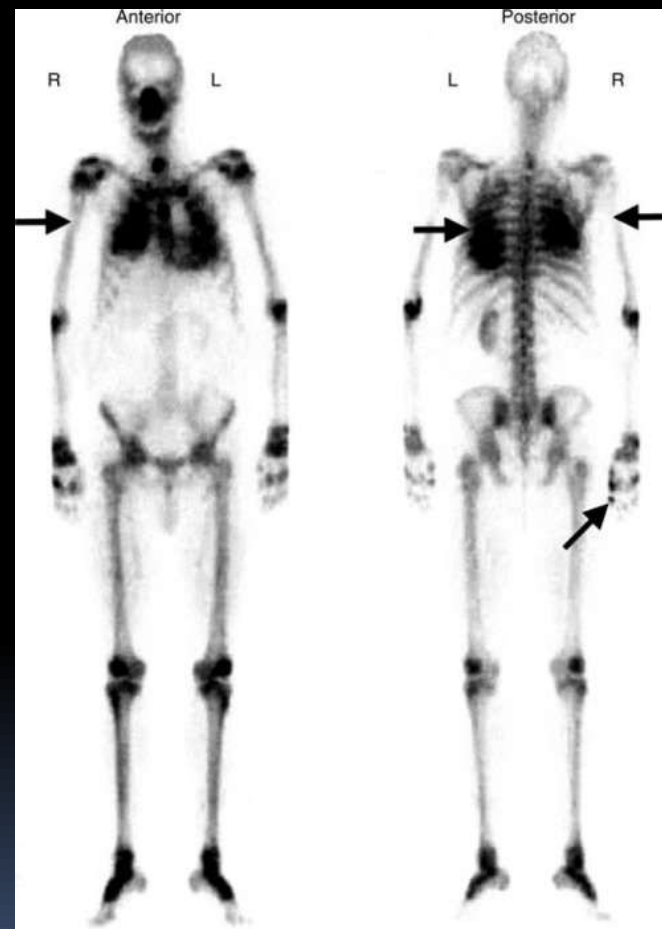
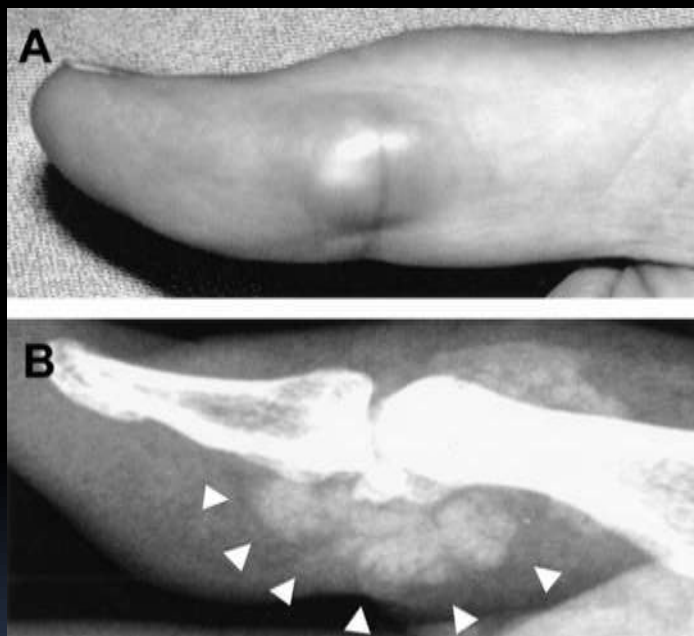
Поражения кожи.



Внекожные поражения:



Внекожные поражения:



Внекожные поражения:



Диагностика.

- Биопсия – единственный достоверный критерий (при окраске фон Косса или ализарином красным), однако некроз и изъязвления в области где была проведена биопсия ограничивают этот метод.

Результаты исследований случай-контроль 2001 – 2013 гг.

	2001 Ahmed et al	2001 Mazhar et al	2002 Fine et al	2007 Weenig et al	2012 Hayashi et al	2013 Nigwekar et al
Случаи кальцифилаксиса	10	19	36	49	28	62
Группа сравнения	180	54	72	98	56	124
Ср.возраст	56	54	54	59	58	58
Ж пол	90%	79%	75%	80%	57%	68%
Дистал. поражение	80%	47%		20%		21%
Ингибиторы Vit К		Да	Нет		Да	Да
Гипоальбуминемия	Да	Да			Да	Да
СД		Нет	Да		Да	
Повышение Са	Нет		Да	Нет	Да	
Повышение Р	Да	Да		Да	Нет	
Уровень ПТГ	Нет					
ЩФ		Да			Нет	
Ожирение	Да	Нет		Да		
Высокие дозы ЭПО		Нет				
Терапия вит Д			Да		Да	Да
Летальность	60% / 6мес	В 8 раз выше	33%-80% / 6 мес (язв- неязв)	54%/12 мес	-	54%/год

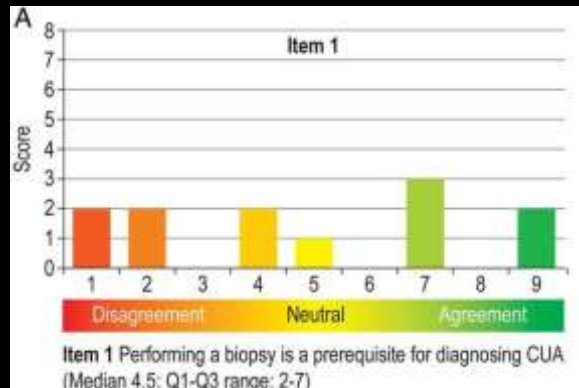
21 сентября 2015 Бельгия –
первая согласительная комиссия по
кальцифилакису (CUA Calcific uraemic
arteriopathy).

- Международные эксперты – нефрологи, кардиологи, биохимики.
- Попытка выработать единые диагностические и лечебные подходы.
- При поддержке европейского общества EuCalNet (рабочая группа ERA-EDTA по кальцифилакису), научной рабочей группе по СКД-MBD.

Биопсия кожи – обязательное условие диагностики кальцифилаксии.

- Биопсия кожи - необходима только в случае неоднозначного диагноза.

Обычно клиническая картина характерна, так же биопсия может вызвать ухудшение клинической картины (некрозы в зоне проведения биопсии).

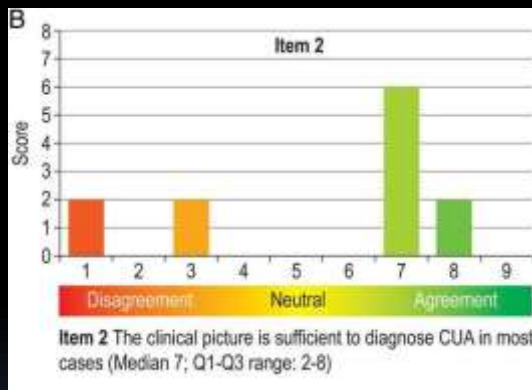


Биопсия кожи не является необходимым условием диагностики и должна выполняться только в неоднозначных клинических ситуациях для дифдиагноза с другими заболеваниями.

Клиническая картина достаточна для постановки диагноза CUA.

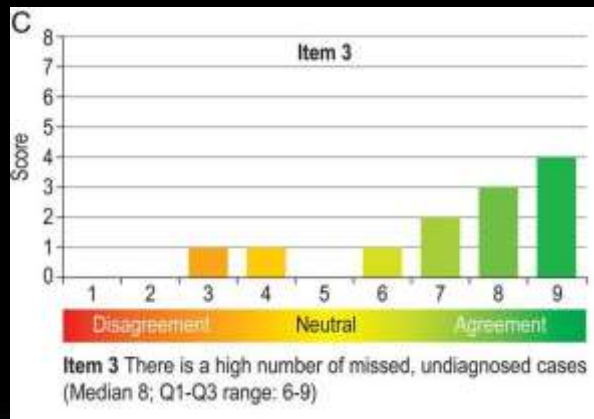
67%

- Клиническая картина достаточна для постановки диагноза в большинстве случаев. Всегда изъязвления крайне болезненны, так же пальпаторно имеются характерные специфические изменения.



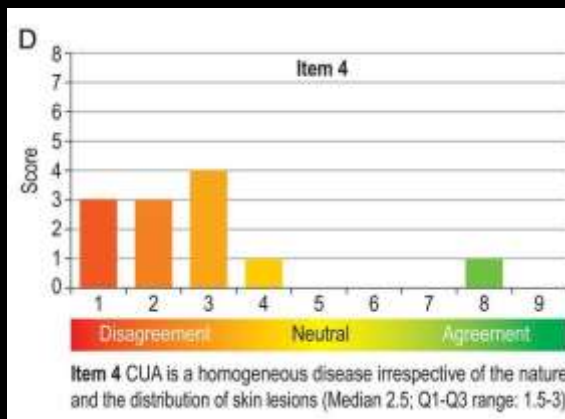
Потенциально имеется большое количество недиагностированного кальцифилаксиса.

75%



- Имеется потенциально большое количество недиагностированных случаев, увеличение настороженности, диагностика на более ранних стадиях приведут к раннему началу терапии и, возможно, лучшим исходам.

Кальцифилаксис – гомогенное заболевание, независимо от характера и локализации кожных поражений.



83%

- Кальцифилаксис – клинически неоднородная патология, имеют место как периферические (преобладание конечностей), так и центральные (живот, бедра, ягодицы) варианты расположения кожного поражения.

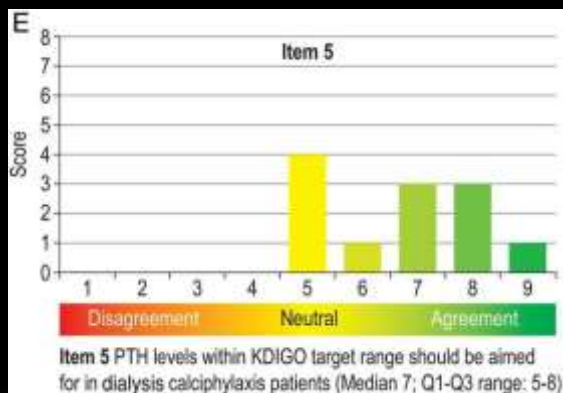
Болезненные кожные проявления могут быть различных видов –сетчатое ливедо, (сетчатая пурпура), фиолетовые бляшки или плотные узелки.

Так же в некоторых случаях изъязвления преобладают уже на ранней стадии, в других - только узелковые изменения кожи.

Необходимо установить четкие диагностические критерии для диагностирования кальцифилаксиса.

Необходимость поддержания целевого и-ПТГ (по KDIGO) у пациентов с диагностированным кальцифилаксом. 58%

58%

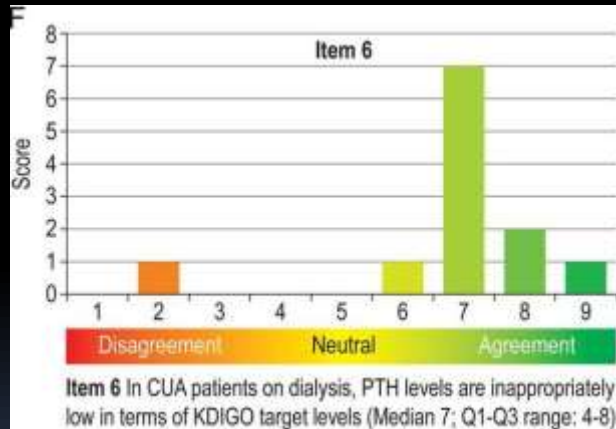


- Необходимо приведение и-ПТГ к целевому уровню у таких пациентов, что проще сделать при высоком и-ПТГ, значительно сложнее выполнение этого требования у пациентов с низким и-ПТГ с низкообменной или адинамической болезнью кости .

У большинства диализных пациентов с кальцифилаксисом ПТГ значительно ниже целевых KDIGO (-130-600 пг/мл).

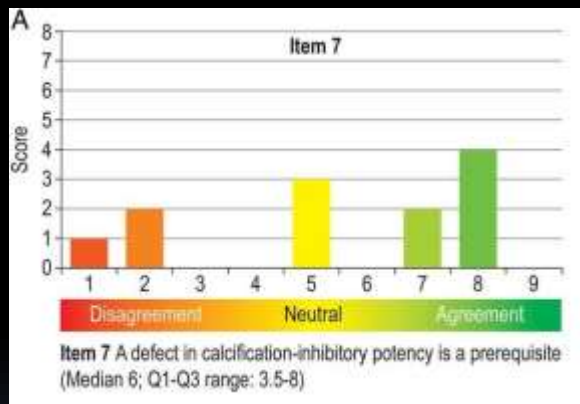
83%

- У большинства пациентов с CUA Немецкого регистра кальцифилаксиса (2006 – 2015 г) ПТГ выражено ниже 130 пг/мл и определяется низкообменная болезнь костей.



Дефект ингибиторов кальцификации – потенциальное условие кальцифилаксиса.

50%



50%

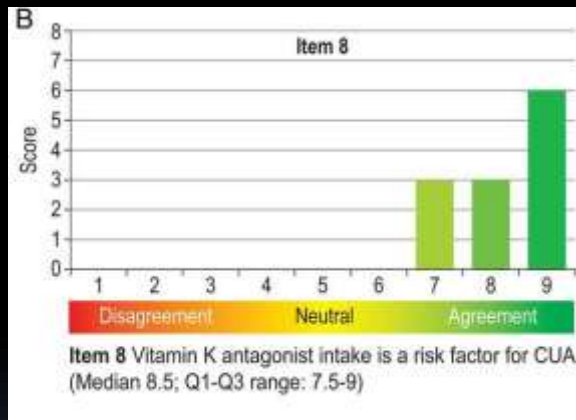
- Важна роль как ингибиторов, так и промоутеров внекостной кальцификации.

Среди ингибиторов значимо влияет на процесс Matrix Gla protein (MGP) белок экспрессирующийся в гладкомышечных клетках сосудов и хондроцитах.

MGP активируется фосфорилированием и витамин К-зависимым гамма-карбоксилированием (соответственно варфарин подавляет активацию MGP). (Schurgers LJ – 2007)

Употребление ингибиторов витамина К является фактором риска развития кальцифилаксиса.

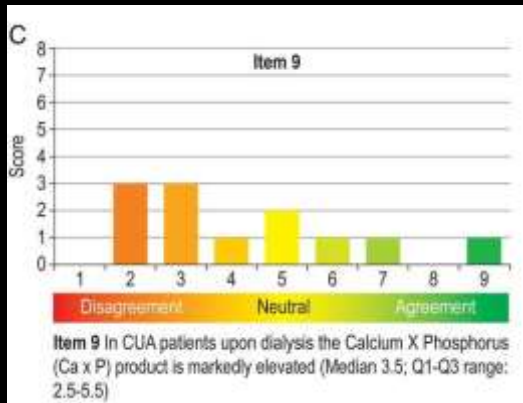
100%



- Доказано, что Варфарин ускоряет сосудистую кальцификацию и увеличивает риск ее возникновения. (Schurgers LJ et al., Krüger T et al.)
- Наиболее вероятный механизм – витамин К-зависимая активация MGP (Schurgers LJ).
- Имеются данные об уменьшении неактивного MGP в крови ГД пациентов, которым были отменены антагонисты витамина К. (Delanaye et al.).

Влияние Ca x P продукта на возникновение кальцификации.

- Однозначного мнения нет. Высокий Ca x P продукт является предиктором как сосудистой кальцификации, так и кальцификации (Floege J. et Al, Cozzolino M et Al)



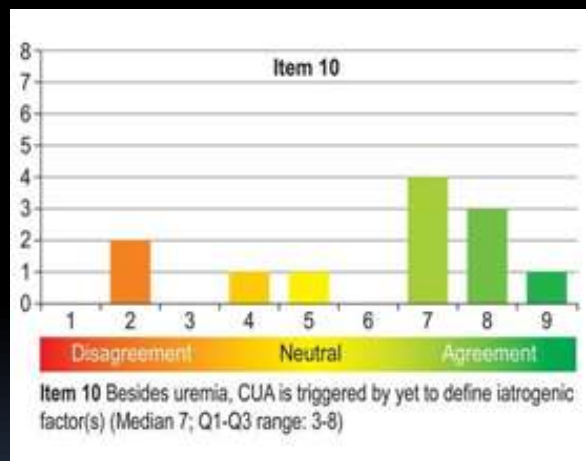
Однако велико количество пациентов с целевым или низким Ca x P продуктом с проявлениями кальцификации (Brandenburg V 2016).

Часто низкий Ca x P продукт – проявление снижения буферных свойств плазмы (Ketteler M et Al)

Помимо уремии, CUA может провоцироваться пока неизученными ятрогенными причинами.

67%

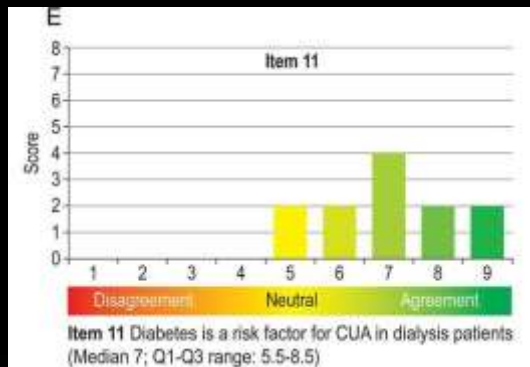
- В отличие от анемии или АГ, кальцифилаксис не является следствием нераспознанной или запущенной ХБП, все пациенты находятся под мониторингом и постоянным контролем к моменту возникновения CUA.



Диабет - фактор риска кальцифилакиса у диализных пациентов.

67%

- Зачастую диабет сопутствует кальцифилаксии у диализных пациентов.

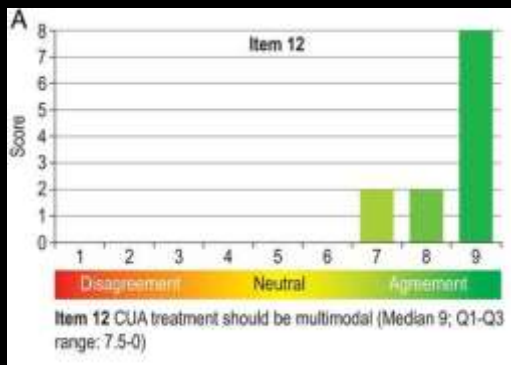


Однако нет четких исследований по причинно-следственной связи этих патологий.

Нет данных о влиянии контроля сахаров на течение кальцифилакиса.

Терапия кальцифилаксиса должна быть мультимодальной.

100%



- Нет и не будет единого средства лечения для всех пациентов.

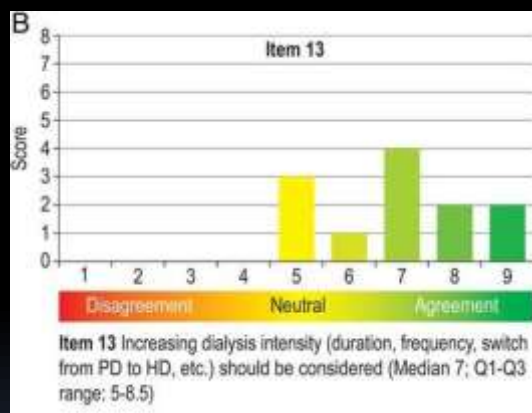
Только мультимодальность и индивидуальный подход могут привести к успешному лечению данной патологии.

Интенсификация гемодиализа или перевод с PD на HD.

67%

- Перевод с ГД на ГДФ, увеличение дозы диализа или перевод на ГД для пациентов ПД может быть полезен.

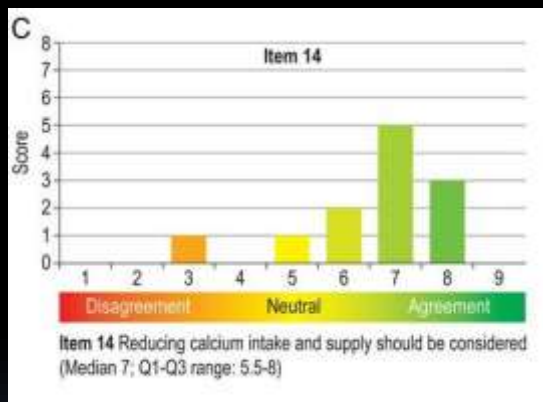
В основе – наблюдательные исследования или личный ОПЫТ.



6 из 7 пациентов перевед-х на ежедневный диализ + тиосульфат Na +кислород+а/б +отмена варфарина , препаратов Ca, альфакальцидола – полная регрессия .
Baldwin C et All – 2011 .

Сокращение перорального поступления кальция может быть полезным.

67%



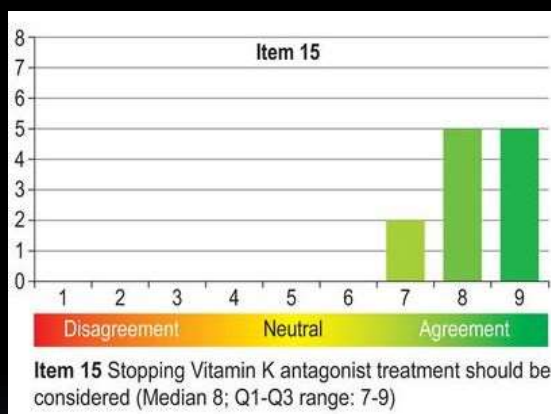
- Кальций и фосфор – основные компоненты кальцификации НО не всегда сывороточный Са повышен на момент выявления сальцифилаксиса.

Снижение употребления солей Са у пациентов ПД за несколько лет привело к уменьшению случаев кальцифилаксиса (Fine and Fontaine - 2008).

Прекращение терапии антагонистами витамина К (варфарин).

100%

- Единственное исключение – состояние после протезирования митрального клапана.



253 пациента с СUA за 9 лет – более 50% получали антагонисты витамина К.

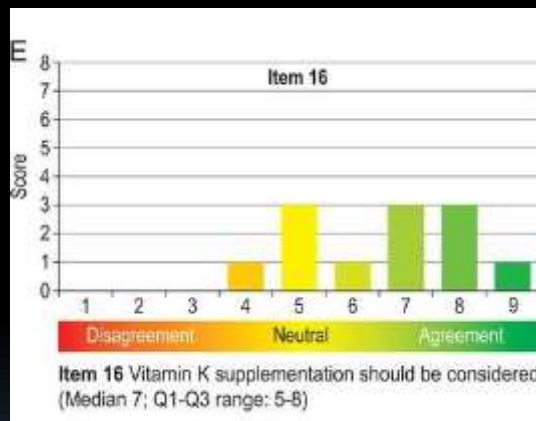
Brandenburg V et All - 2016 г.

Применение витамина К.

58%

- У большинства диализных пациентов имеется дефицит витамина К.

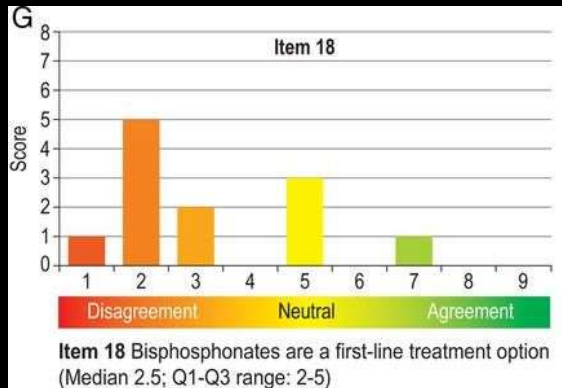
Нет данных исследований о влиянии на кальцификацию витамина К, однако есть исследования, показывающие безопасность такой терапии, а так же повышение активного МГР у пациентов, получающих К₂.



Нет единого мнения К₁ или К₂.

2012 - Westenfeld R et All – дефицит витамина К, снижение неактивного МГР , после терапии вит. К₂.

Тиосульфат натрия – как препарат первой линии.



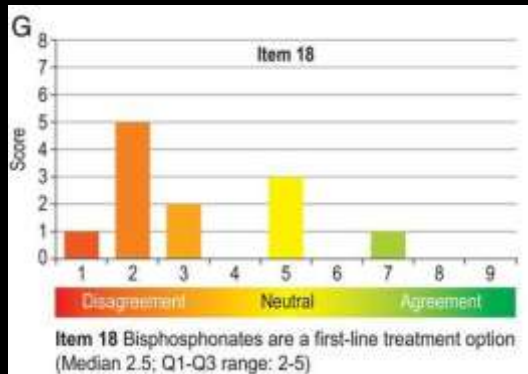
67%

- Это off-label применение (хилатирующий комплекс для лечения отравления цианидами), однако значительно снижает боли при кальцифилаксии.

Нет контролируемых исследований по эффективности и безопасности, так же по дозам и пути введения.

Побочные эффекты - индукция метаболического ацидоза и деминерализации костей - неоднозначны.

Бисфосфонаты, как терапия первой линии.



67%

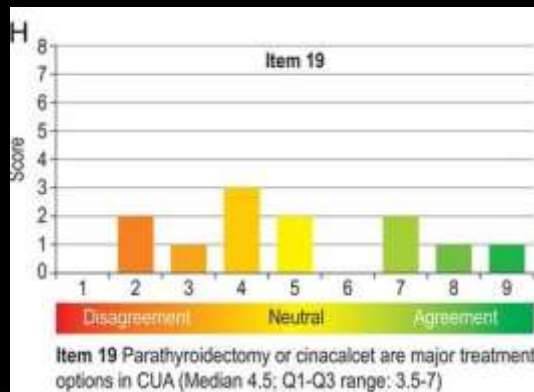
Действие за счет ограничения костной резорбции и блокирования высвобождения Ca из кости.

Нет данных исследований, только описанные клинические случаи – недостаточно для рекомендации как препарата выбора!

Так же при назначении необходимо быть уверенным в отсутствии адинамической болезни кости.

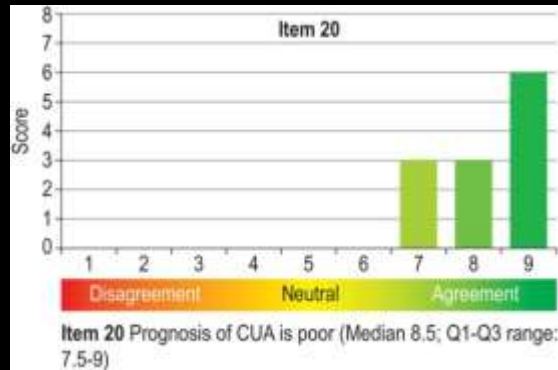
Паратиреоидэктомия или цинакалцет – основа терапии СУА.

42%



- Данные Эволв о снижении вероятности кальцифлакиса у пациентов с исходным гиперпаратиреозом принимающих цинакалцет, не могут быть интерпретированы для всех пациентов с кальцифлакисом, учитывая часто низкий ПТГ и низкообменную болезнь кости у таковых.
- Конечно, в случае высокообменной болезни кости и гиперпаратиреоза такой подход должен рассматриваться.

Прогноз пациента с кальцифилаксисом остается неутешительным.



Наихудший прогноз у пациентов с большими язвенными поражениями и обусловлен сепсисом.

Смертность до 80% , прогноз хуже при язвенных поражениях.(2002 Fine et al)

Выводы:

1. Кальцифилакис тяжелая патология выражено ухудшающая прогноз.
2. Диагноз - на основании характерных клинических проявлений, биопсия может ухудшить клинические проявления.
3. Специфического лечения нет, необходим индивидуальный подход.
4. Лечение – интенсификация ДТ, перевод на ХГД или ГДФ.
5. Симптоматическая обезболивающая терапия и перевязочные материалы – в индивидуальном порядке.
6. Терапия тиосульфатом натрия требует проведения исследований и неоднозначна.
7. При высоких цифрах ПТГ –цинакалцет или паратиреоидэктомия.
8. Профилактика - поддержание ПТГ в целевом диапазоне, отмена ингибиторов витамина К (варфарин), по возможности минимизация Са-содержащих фосфат-байндеров, возможно витамин К.
9. Прогноз крайне неблагоприятный, особенно в случае язвенного поражения.

А что у нас?

- Я достаточно осведомлен
- Я слышал об этой патологии, но не принимал участие в лечении таких пациентов
- Знаю только это название
- Впервые слышу



Спасибо за внимание!

<http://calciphyllaxis.net>

<http://www.calciphyllaxis.org.au>

<http://kdigo.org>