



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Aistė Bagdonavičiūtė VI kursas, 1 gr.

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Lėtinė inkstų liga ir kalcifilaksija

Chronic Kidney Disease and Calciphylaxis

Darbo vadovas

Doc. Laurynas Rimševičius

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025.

Studento elektroninio pašto adresas aiste.bagdonaviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS	3
2. SANTRAUKA	3
3. SUMMARY	5
4. ĮVADAS	6
5. DARBO MEDŽIAGA IR METODOLOGIJA	7
6. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI.	7
6. 1. PIRMASIS ATVEJIS	7
6. 2. ANTRASIS ATVEJIS	11
6. 3. TREČIASIS ATVEJIS	15
7. LITERATŪROS APŽVALGA IR APTARIMAS	19
7. 1. LĖTINĖ INKSTŲ LIGA IR KOMPLIKACIJOS	19
7. 2. KALCIFILAKSIJOS ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ	21
7. 3. KALCIFILAKSIJOS KLASIFIKACIJA	23
7. 4. KALCIFILAKSIJOS POPULIACIJA, EPIDEMIOLOGIJA	23
7. 5. KALCIFILAKSIJOS KLINIKA	24
7. 6. KALCIFILAKSIJOS DIAGNOSTIKA	27
7. 7. KALCIFILAKSIJOS PACIENTŲ GRETUTINĖS LIGOS, RIZIKOS VEIKSNIAI ...	29
7. 7. 1. LYTIS, AMŽIUS IR DEMOGRAFINIAI VEIKSNIAI	29
7. 7. 2. GRETUTINĖS BŪKLĖS	30
7. 7. 3. LABORATORINIŲ TYRIMŲ RODIKLIAI	31
7. 7. 4. MEDIKAMENTAI	32
7. 8. KALCIFILAKSIJOS GYDYMO GALIMYBĖS	34
7. 9. KALCIFILAKSIJOS DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	40
7. 10. KALCIFILAKSIJOS PREVENCIJA	41
7. 11. KALCIFILAKSIJOS PROGNOZĖ	42
8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	42
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS	44
10. PRIEDAI	49

1. SANTRUMPOS

LIL – lėtinė inkstų liga

GSIL – galutinės stadijos inkstų liga

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

GFG – glomerulų filtracijos greitis

CD – cukrinis diabetas

PIT – pakaitinė inkstų terapija

HD – hemodializė

PD – peritoninė dializė

CKD-MBD – lėtinės inkstų ligos – mineralų ir kaulų pažeidimo sindromas

KUA – kalcifikuojanti ureminė arteriolopatija

NUK – neureminė kalcifilaksija

VUL SK NITS – Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos ir inkstų transplantacijos skyrius

AVF – arterioveninė fistulė

(p/t)CVK – (permanentinis/ tunelinis) centrinės venos kateteris

Ro – rentgenograma

HgB – hemoglobinas

CRB – C reaktyvusis baltymas

UG – ultragarsinis tyrimas

WBC – leukocitai, baltieji kraujo kūneliai

NEU – neutrofilai

KT(A) – kompiuterinė tomografija (angiografija)

i/v (r) – į veną (raumenį)

PTH – paratiroidinis hormonas

ŠN – širdies nepakankamumas

FGF23 – fibroblastų augimo faktorius 23

GKK – gliukokortikoidai

HBO₂ – hiperbarinė deguonies terapija

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

2. SANTRAUKA

Darbo pagrindimas. Lėtinė inkstų liga – sparčiai plintanti liga pasaulyje, kuria serga apie 13,4 % gyventojų. Per metus dėl jos miršta 5-10 milijonų žmonių. Negydoma progresuoja iki pažengusių stadijų su komplikacijomis. Gyvybei pavojinga komplikacija yra kalcifilaksija, kuri kasmet

pasireiškia 4 % hemodializuojamų pacientų. Kalcifilaksija dažniausiai įtariama vėlai, o mirštamumas per vienerius metus itin didelis.

Darbo tikslas. Aprašyti ir palyginti tris kalcifilaksijos atvejus lėtine inkstų liga sirgusiems pacientams bei atlikti šios temos mokslinės literatūros analizę, aptariant svarbiausius aspektus.

Darbo metodika. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų trijų aprašomų pacientų ligos istorijos duomenys ir tarptautinių medicinos duomenų bazių Medline (Pubmed), UpToDate ir Google Scholar publikacijos, paskelbtos 2015-2025 m.

Rezultatai. Aprašomi atvejai, pasireiškę galutinės stadijos lėtine inkstų liga sirgusiems ir hemodialize gydytiems pacientams. Pirmasis atvejis išsiskyrė simptomais – pirmiausia pasireiškė bendras silpnumas, hipotenzija, nemiga, vėliau žaizdelės, rankos tinimas, niežulys. Diagnostiką apsunkino pacientės atsisakymas atlikti scintigrafijos tyrimą, bet buvo atlikta odos biopsija, nepatvirtinusi kalcifilaksijos, tačiau išliko stiprus klinikinis įtarimas. Antrasis atvejis pabrėžia svarbius rizikos veiksnius – varfarino ir metilprednizolono vartojimą. Ši pacientė susidūrė su skausmo malšinimo sunkumais, prireikė ir narkotinių analgetikų. Abi pacientės mirė dėl septinio šoko. Trečiojo paciento kalcifilaksijos požymiai buvo smarkiai išreikšti: pūslės, opos su šašais, vėliau – rankos tinimas, jos jutimo ir judesio sutrikimai. Kalcifilaksija diagnozuota remiantis klinikiniu įtarimu. Gydytas natrio tiosulfatu, tačiau nespėjus įvertinti gydymo efektyvumo mirė dėl širdies nepakankamumo. Taigi lėtine inkstų liga gali komplikuotis reta gyvybei pavojinga komplikacija – kalcifilaksija. Jos išsivystymui įtakos turi padidėję paratiroidinio hormono, kalcio, fosfatų kiekiai, aktyvuoto vitamino D vartojimas ir kalcifikacijos inhibitorių trūkumas. Dažniausiai pažeidžiamas smulkiųjų arterijų ir arteriolių medialinis sluoksnis, sukelia kalcifikacija ir trombozė. Klinikai būdingi skausmingi, blogai gyjantys odos pažeidimai ir išopėjimai. Nėra rekomenduojamo diagnostikos būdo, todėl remiamasi dideliu klinikiniu įtarimu ir prieinamais tyrimo metodais, auksiniu standartu laikoma odos biopsija. Nėra nustatytos gydymo taktikos, tačiau svarbus inkstų ligos valdymas, mineralų apykaitos kontrolė, o efektyviausias medikamentas – natrio tiosulfatas. Tyrimai rodo sergamumo didėjimo tendenciją.

Išvados. Kalcifilaksija yra sunki komplikacija, kurios išsivystymo mechanizmai nežinomi. Sukelia itin skausmingus ir reikšmingai gyvenimo kokybę pabloginančius pažeidimus. Siekiant jos išvengti, naudinga atlikti atrankinę patikrą. Pasireiškimo rizika skiriasi priklausomai nuo pakaitinės inkstų terapijos būdo (didžiausia – hemodializuojamiems). Savalaikiam ligos aptikimui svarbu žinoti tipines pažeidimo vietas, dažniausius rizikos veiksnius ir didinti efektyvių diagnostikos metodų prieinamumą. Klinikinių duomenų registrai padeda pastebėti daugiau kalcifilaksijai svarbių aspektų, gilinti žinias ir efektyviau valdyti šią komplikaciją. Aprašyti atvejai patvirtina kalcifilaksijos sudėtingumą ir geresnio komplikacijos valdymo poreikį.

Raktažodžiai: *Lėtinė inkstų liga, kalcifilaksija, kalcifikuojanti ureminė arteriopatija*

3. SUMMARY

Background. Chronic kidney disease is a growing problem worldwide, affecting 13,4 % of the population and causing 5-10 million deaths yearly. Without treatment, it progresses to advanced stages with complications. Calciphylaxis, a life-threatening complication, affects 4 % of haemodialysis patients annually. It is often detected late, with a high one-year mortality rate.

Objective. To describe and compare three cases of calciphylaxis in patients with chronic kidney disease and to review the literature on this theme, discussing its main aspects.

Methods. Data from the medical records of three patients at Vilnius University Hospital Santaros Clinics and publications from international medical databases Medline (Pubmed), UpToDate and Google Scholar, published between 2015 and 2025.

Results. The described cases occurred in end-stage chronic kidney disease patients on haemodialysis. The first case was notable for atypical symptoms – general weakness, hypotension, insomnia, followed by wounds, arm swelling and itching. The patient refused scintigraphy and had a skin biopsy, which did not confirm calciphylaxis, but suspicion remained. The second case highlighted key risk factors including warfarin and methylprednisolone use. This patient struggled with pain control and needed narcotic painkillers. Both patients died of septic shock. The third patient showed severe calciphylaxis signs: blisters, ulcers with scabs, arm swelling, sensory and movement issues. Diagnosis was based on clinical suspicion. He was treated with sodium thiosulphate. He died of heart failure before effectiveness could be assessed. Therefore, chronic kidney disease can lead to calciphylaxis, a rare life-threatening complication. It is influenced by high levels of parathyroid hormone, calcium, phosphate, activated vitamin D, low levels of calcification inhibitors. Calcification and thrombosis usually affect the medial layer of small arteries. Painful, slow-healing skin lesions and ulcers are common symptoms. There is no recommended diagnostic method. Diagnosis depends on clinical suspicion and available methods, with skin biopsy as the gold standard. While there is no specific treatment, managing renal disease and mineral metabolism is important. Sodium thiosulphate is the most effective drug. Research shows a rising incidence trend.

Conclusions. Calciphylaxis is a serious complication with unknown mechanisms. Causes pain and impairs quality of life. Screening helps prevent it. The risk varies across renal replacement therapies (highest in haemodialysis patients). Early detection depends on knowing typical damage sites, common risk factors and increasing the availability of effective diagnostic methods. Clinical data registries help identify key aspects and improve management of this complication more effectively. The cases confirm calciphylaxis's complexity and need for better management.

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

4. ĮVADAS

Lėtinė inkstų liga (LIL) yra sudėtinga liga, sukelianti inkstų funkcijos sutrikimus, progresuojanti iki galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL) bei širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL), pagal *KDIGO* (angl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) 2024 m. rekomendacijas apibrėžiama kaip inkstų struktūros ar funkcijos sutrikimai, trunkantys ne trumpiau kaip 3 mėnesius ir turintys įtakos sveikatai [1]. LIL yra aktuali problema visame pasaulyje, dėl vis labiau senėjančios visuomenės, didelio 2 tipo cukrinio diabeto (CD) paplitimo, nutukimo, hipertenzijos ir ŠKL dažnio. Ja serga apie 13,4 % pasaulio gyventojų, o tarp vyresnių nei 64 m. paplitimas didėja iki 23,4-35,8 % [2, 3]. Pagal Pasaulinę ligų naštos (angl. *Global Burden of Disease*) analizę 2021 m. LIL lėmė 44,5 mln. negalios pakoreguotų gyvenimo metų (DALY), o nuo 2019 m. iki 2021 m. šis rodiklis Lietuvoje padidėjo nuo mažiau nei 207,9/100.000 gyventojų iki 215,0-248,0/100.000 [4, 5]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, nustatyta, kad per metus dėl LIL miršta 5-10 milijonų žmonių, o inkstų ligos iš devynioliktos mirties priežasties vietos pasaulyje pakilo į devintą [6, 7]. 79 % pacientų serga vėlyvosiomis ligos stadijomis (3-5 stadija). Tikėtina, kad ankstyvąją LIL (1-2 stadija) sergančiųjų yra ir daugiau, nes ankstyva liga gali neturėti aiškių klinikinių simptomų. Nepaisant didelio ligos paplitimo, klinikinės ir ekonominės jos komplikacijų naštos, informuotumas išlieka nepakankamas. Pasaulyje tik 6 % bendrosios populiacijos ir 10 % didelės rizikos gyventojų žino, jog serga LIL [2]. Vėlai diagnozavus – mažiau galimybių užkirsti kelią neigiamoms pasekmėms, todėl atrankinė patikra itin svarbi ankstyvam ligos nustatymui [2, 8].

LIL yra sudėtinga liga, apimanti tiek nemodifikuojamus (pvz., vyresnis amžius, šeiminė anamnezė, etninė kilmė), tiek modifikuojamus (pvz., 2 tipo CD, hipertenzija, dislipidemija) rizikos veiksnius. Tai komplikauta liga, todėl jos gydymui reikalingas įvairiapusis požiūris, pasitelkiant nefarmakologines (pvz., dieta, fizinis aktyvumas) ir farmakologines (pvz., antihipertenziniai ir antihiperglikeminiai vaistai) priemones [2]. Daugumai pacientų, sergančių LIL, pakaitinės inkstų terapijos (PIT) neprireikia. Sprendimas pradėti PIT turi būti priimamas atsižvelgiant ne tik į glomerulų filtracijos greitį (GFG), bet ir į simptomus. Inksto transplantacija laikoma optimaliu GSIL gydymo būdu, o geriausi rezultatai pasiekiami persodinus gyvo donoro inkstą. Alternatyvūs gydymo būdai – hemodializė (HD), peritoninė dializė (PD) ar konservatyvi priežiūra be dializės. Dializės pradėjimas siejamas su greitesniu inkstų funkcijos blogėjimu ir dideliu trumpo laikotarpio mirtingumu tarp vyresnio amžiaus pacientų, kurių funkcinė būklė prasta [8].

Negydoma ankstyvose stadijose liga progresuoja iki pažengusių stadijų, gali pasireikšti komplikacijos ir su ŠKL susijusios gretutinės ligos. Progresuojanti LIL yra susijusi su įvairiomis komplikacijomis, kurios dažniau ir sunkiau pasireiškia esant prastesnei inkstų funkcijai. Jos lemia didelį sergamumą ir mirštamumą bei prastą gyvenimo kokybę. Dažniausios komplikacijos: hipertenzija, ŠKL, anemija, lėtinės inkstų ligos-mineralų ir kaulų pažeidimo sindromas (angl. *Chronic*

Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)), druskų ir vandens susilaikymas, metabolinė acidozė, elektrolitų sutrikimai ir ureminiai simptomai [9]. Viena retesnių (ORPHA:280062), tačiau svarbių ir pavojų ligonių gyvybei keliančių komplikacijų yra kalcifilaksija. Ji pasireiškia smulkių ir vidutinio dydžio kraujagyslių medialinio sluoksnio kalcifikacija ir mikrokraujagyslių sistemos užsikimšimu, kuris sukelia skausmingas išemines opas [10, 11]. Jai būdinga intimos proliferacija, medialinė kalcifikacija kraujagyslėse ir endovaskulinė fibrozė, dėl to atsiranda audinių išemija ir nekrozė, o paprastai tai susiję su lėtiniu inkstų nepakankamumu ir dialize [12, 13]. Kalcifilaksija dar vadinama kalcifikuojančia uremiae arteriolopatija (KUA) [11]. Retais atvejais pasireiškia ir ankstesnių stadijų LIL pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra inkstų nepakankamumo, tuomet vadinama neuremiae kalcifilaksija (NUK) [14, 15]. Abi rūšys susijusios su dideliu sergamumu ir mirštamumu. Sergamumas susijęs su stipriu skausmu, negyjančiomis žaizdomis, pasikartojančiomis hospitalizacijomis ir nepageidaujamu gydymo poveikiu [15].

Nors ši komplikacija reta, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Nefrologijos ir inkstų transplantacijos skyriuje (VUL SK NITS) ją pavyko diagnozuoti ne kartą. Šiame darbe aprašomi trys atvejai, kai buvo įtarta ši komplikacija. Pirmasis atvejis pabrėžia išsamių tyrimų būtinumą, antrasis – atspindi dažnus rizikos veiksnius, susijusius su kalcifilaksija, pvz., varfarino vartojimą, ir pabrėžia greitą kalcifilaksijos progresavimą, o trečiasis atvejis parodo tipinius kalcifilaksijos simptomus, diferencinės diagnostikos sunkumus ir iššūkius gydant žaizdas.

Šio darbo tikslas aptarti ir palyginti tris su kalcifilaksija susijusius atvejus LIL sirgusiems pacientams bei pateikti išsamią paskutiniųjų 10 m. mokslinės literatūros analizę apie LIL sergančių pacientų retą komplikaciją – kalcifilaksiją, aptariant jos etiologiją, epidemiologiją, kliniką, diagnostikos galimybes, rizikos veiksnius, gydymo būdus, prevenciją, prognozę, diferencinę diagnostiką ir kitus svarbius aspektus.

5. DARBO MEDŽIAGA IR METODOLOGIJA

Baigiamajam magistro darbui buvo gautas VŠĮ VUL SK leidimas naudoti nuasmenintus paciento duomenis (Priedas 1). Literatūros apžvalga atlikta remiantis straipsniais, publikuotais Medline (PubMed), UpToDate ir Google Scholar duomenų bazėse. Analizuoti anglų kalba publikuoti straipsniai, išspausdinti paskutiniaisiais 10 metų (2015-2025 m.). Išplėstinėje paieškoje naudoti raktažodžiai: *chronic kidney disease, end stage renal disease (ESRD), calciphylaxis, calcific uremic arteriolopathy*. Bibliografiniai įrašai tvarkyti naudojant programą *Zotero*.

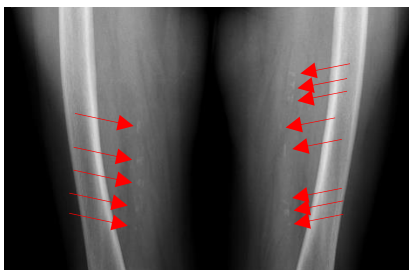
6. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI.

6. 1. PIRMASIS ATVEJIS

Aprašomas klinikinis atvejis apie 66 metų moterį, kuri 12 metų gydyta HD dėl GSIL, sąlygotos abipusės nefrektomijos dėl inkstų onkologinio proceso. Pacientės svarbiausios gretutinės ligos apėmė

arterinę hipertenziją, antrinę anemiją, KŠL, antrinį hiperparatiroidizmą, lėtinę galvos smegenų išemiją, persistuojantį prieširdžių virpėjimą bei aortos ir mitralinio vožtuvų sudėtinės ydas. 2011 m. atlikta paratiroidektomija su smulkintos liaukos autotransplantacija į *musculus deltoideus dextra*. 2013 m. persirgta miokardo infarktas ir skilvelių virpėjimas. 2014 m. gruodžio mėn. suformuota arterioveninė fistulė (AVF), 2015 m. gegužės mėn. suformuota nauja AVF.

Pacientė 2015 m. birželio mėn. ambulatorinės nefrologo konsultacijos metu skundėsi dideliu bendru silpnumu, žemu kraujo spaudimu ir nemiga. Apžiūrint pastebėta, jog kairė ranka, kurioje suformuota AVF, patinusi, su daugybinėmis žaizdelėmis, o AVF pooperacinė žaizda nesugijusi (HD atliekama per permanentinį centrinės venos kateterį (pCVK)). Pacientė tuo metu gydyta eritropoetinu, intravenine geležimi, kalcio karbonatu, kalcio acetatu su magnio subkarbonatu, alfakalcidoliu, kalcio polistirensulfonatu. Po 5 d. pacientė, atvykusi planinei HD, skundėsi viso kūno niežuliu, išliekančiu bendru silpnumu, blogėjančia atmintimi. Apžiūrint visame kūne pastebėti nukasymai, daugybė infekuotų, nedidelių 1-2 cm dydžio žaizdelių, padengtų šašais. 2015 m. birželio 10 d. atliktose dubens kaulų, šlaunikaulių ir blauzdos kaulų rentgenogramose (Ro) pastebėta šlaunų kraujagyslių kalcifikacija (1 pav.). Po 19 d. tepinėlyje iš žaizdos eksudato nustatytas gausus *Candida albicans* ir *Candida parapsilosis* augimas, pradėtas gydymas flukonazoliu, dėl padidėjusios šlapimo rūgšties skirtas alopurinolis. Kojose ir rankose išliko besiepitelizuojančios žaizdelės, padengtos šašais, kai kur nukasymai bei infekcijos požymiai (be karščiavimo) (2, 3 pav.).



1 pav. Ro šlaunų kraujagyslių kalcifikacijos (pažymėta raudonomis rodyklėmis)



2 pav. Žaizda kairėje plaštakoje



3 pav. Žaizda kojoje

Pacientei planuota atlikti scintigrafiją dėl mikrokalcifikatų nustatymo minkštuosiuose audiniuose, tačiau pacientė atsisakė. Įtarta kalcifilaksija, bet dėl nesutikimo atlikti scintigrafiją diagnozės nei patvirtinti, nei atmesti nebuvo galima. Simptomai ir žaizdos išliko ir kitų apsilankymų metu, o dėl įtariamos kalcifilaksijos buvo nutrauktas gydymas kalcio preparatais, kalcio pagrindo fosforo surišikliais ir alfakalcidoliu. Kraujo tyrimuose nustatyta netransfuzinio lygio anemija (hemoglobinas (Hgb) 114 g/l), hiperfosfatemija (2,09 mmol/l), hiperurikemija (šlapimo rūgštis 576 mkmol/l) ir

padidėję uždegiminiai rodikliai (C reaktyvusis baltymas (CRB) 21,0 mg/l). Liepos 16 d. dėl įtariamos kalcifilaksijos atlikta „punch“ odos biopsija. Nustatyta, kad vaskulito ar kalcifilaksijos požymių nėra, tačiau bioplate pastebėta ryški, netolygi epidermio hiperplazija, hiperkeratozė, parakeratozė, dermoje – fibrozė, edema, soliarinė elastoze, kapiliarų proliferacijos židiniai, negausi intresticinė polimorfonuklearų ir monomorfonuklearų infiltracija. Apžiūrint pastebėtos rankų ir kojų odoje išliekančios iki 1 cm diametro taisyklingos, apskritos, apsuptos violetine eritema opelės, padengtos juodu hemoraginiu šašu. 2015 m. rugsėjo-gruodžio mėn. skundai išliko nepakitę. Širdies ultragarsiniame (UG) tyrime nustatyta deformuojanti mitralinio vožtuvo žiedo ir aorto vožtuvo kalcinozės, kairiojo skilvelio hipertrofija ir diastolinė disfunkcija, padidėjęs kairys prieširdis, padidėjusi plaučių arterijos rezistencija. Gruodžio pradžioje pašalintas neveikiantis HD pCVK, tačiau po 4 d. pacientė skubos tvarka hospitalizuota VUL SK NITS pCVK HD įvedimui (į v. *jugularis interna dextra*) dėl hematomos, skausmo ir patinimo AVF vietoje, atsiradusio prieš 3 d. po HD (po 2 d. šalia AVF atsirado pūslelinis bėrimas, užpildytas skaidriu turiniu). Hospitalizacijos metu nustatytas padidėjęs CRB (10,3 mg/l), hiperkalemija (7,5 mmol/l), anemija (Hgb 94 g/l). AVF hematamai sumažėjus, pacientė išleista gydymui į namus. Praėjus 10 d. išliko skausmas pCVK vietoje, atsirado dusulys, didelis silpnumas. Apžiūrėjus pCVK, įvedimo vietoje buvo matomi pūliai, tunelio vietoje – odos paraudimas, patinimas ir poodinė infiltracija, todėl gruodžio 18 d. pakartotinai hospitalizuota į VUL SK NITS pCVK šalinimui ir infekcijos gydymui. Abiejose rankose ir kojose stebėtos šašais padengtos žaizdelės, hematomos kairės rankos žasto (4 pav.) ir dilbio srityse.



4 pav. AVF hematoma, abscesas

Dėl persistuojančios būklės išliko kalcifilaksijos įtarimas. Pastarosios hospitalizacijos metu laboratoriniais tyrimais nustatyti padidėję uždegiminiai rodikliai: CRB 141,4 mg/l, neutrofilinė leukocitozė (leukocitai (WBC) $13,15 \times 10^9/l$, neutrofilai (NEU) $11,57 \times 10^9/l$) bei hiperkalemija (6,7 mmol/l), o kraujo pasėlyje iš pCVK ir mikrobiologiniame pūlių tyrime nustatytas *Staphylococcus aureus* augimas. Viršutinės galūnės kompiuterinės tomografijos angiografijos (KTA) metu nustatyta gerai funkcionuojanti AVF su perifistulinių audinių infiltracijos požymiais ir šalia esančia hematoma, be aktyvios ekstravazacijos ir trombozės požymių. 2015 m. gruodžio 21 d. atlikta HD CVK įvedimo į v. *femoralis sinistra* operacija. Taikyta baltymais praturtinta dieta, 19 dienų skirtas oksacilinas po 1,0 g 4 k./d. intraveniškai (i/v), HD 3 k./sav., kitomis dienomis polystireno sulfonato milteliai po 20 g 2 k./d., tęstas ankstesnis gydymas alopurinoliu, amiodaronu, kvetiapinu, į poodį leistas epoetini beta 5000 TV 3 k./sav. Taikyto gydymo fone uždegiminiai rodikliai sumažėjo (CRB 141,4 → 59,6 → 15,2

→ 7,7 mg/l, WBC 13,15 → 7,16 → 6,64 x10⁹/l, NEU 11,57 → 5,22 → 5,17 x10⁹/l), visos hospitalizacijos metu stebėta netransfuzinio lygio anemija (Hgb 97→92→91 g/l). Pagerėjus pacientės būklei, esant stabiliai hemodinamikai, mažėjančiai be uždegiminių požymių hematamai kairiojo žasto srityje, pacientė išrašyta į namus, rekomenduota tęsti gydymą bei antibiotikoterapiją amoksiklavu po vieną 500/125 mg tabletę 2 k./d., o po kiekvienos HD procedūros vartoti po 1 tabletę 50 mg flukonazolio.

2016 m. sausio-vasario mėn. skundai nepakito, abiejose kojose ir rankose žaizdelių kiekis sumažėjo, tačiau išliko padengtos šašais, vargino niežulys, bendras silpnumas. Tų pačių metų balandžio pradžioje pacientė hospitalizuota į VUL SK NITS dėl kairės rankos brachiocefalinės AVF disfunkcijos (stenozės). Pacientė skundėsi sunkumu vaikščioti, kojų skausmu, greitai atsirandančiu dusuliu ir bendru silpnumu. Viršutinės galūnės kraujagyslių UG tyrimu nustatyta kairiojo žasto fistulės stenozė ir abipus v. *jugularis* prisieniniai trombai. Apatinėje žasto dalyje suformuota AVF funkcionavo. Atlikta AVF perkutaninė transluminalinė angioplastika ir stenozės praplėstos. Atlikus 3 sklandžias HD pacientė išleista tolimesniam gydymui namo.

Gegužės 21 d. pacientę krėtė šaltkrėtis, sukarščiavo >38°C, atlikus laboratorinius tyrimus nustatyti padidėję uždegiminiai rodikliai (CRB 93,2 mg/l, prokalcitoninas 1,95 mkg/l, laktatas 4,0 mmol/l), todėl skubos tvarka hospitalizuota į VUL SK NITS, įtariant sepsį ir stebint žaizdą dešinėje blauzdoje. Paimti kraujo ir žaizdos pasėliai, skirtas empirinis antibakterinis gydymas amoksiklavu po 1,2 g 2 k./d., tačiau būklė blogėjo, karščiavo iki 38,5 °C, prasidėjo kliesdėsiai, hemodinamika tapo nestabili (AKS 70/30 mmHg, ŠSD 100 k/min.) ir pacientė perkelta į reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrių, kur AKS normalizavosi iki 130/60 mmHg, ŠSD 85 k/min. Kraujo pasėliuose nustatytas *Staphylococcus aureus* augimas, o žaizdos eksudato tepinėlyje labai gausiai augo ampicilinui atspari *Klebsiella oxytoca*, gausiai *Staphylococcus aureus* ir vidutiniškai gausiai *Candida parapsilosis*. Patvirtintas *Staphylococcus aureus* sukeltas sepsis, todėl antibiotikoterapija keista oksacilinu ir tazocinu. Dėl dešinės blauzdos žaizdos gydymo konsultuota plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos gydytojo, kuris ant dešinės blauzdos užpakalinio paviršiaus pastebėjo 5x5 cm paviršinę žaizdą, padengtą fibrinu, su 1 cm² ploto nekroze ir minimalia sekrecija. Rekomenduota tęsti perrišimus su betadino tirpalu. Dinamikoje stebėti didėjantys uždegiminiai ir sepsio rodikliai (CRB 93,2 → 163,3 → 253,2 mg/l, laktatas 4,0 → 4,1 mmol/l). Krūtinės ląstos Ro nustatyti staziniai pakitimai plaučiuose. Apache II indeksas siekė 21 balą, prognozuojamos mirties rodiklis buvo 38,9 %. Gegužės 24 d. ryte uždegiminiai rodikliai pradėjo mažėti, išliko saiki neutrofilinė leukocitozė (WBC 13,58 x10⁹/l, NEU 11,60 x10⁹/l), CRB 253,2 → 237,2 mg/l. Dėl hiperkalemijos (6,7 → 5,9 mmol/l) atlikta HD per AVF, taikant antikoaguliaciją heparinu. Tą pačią dieną vakare uždegiminiai rodikliai staiga pakilo – CRB 237,2 → 270,2 mg/l, laktatas 7,9 → 9,9 mmol/l, arterinis pH dienos eigoje kito 7,340 → 7,167. Pacientės būklė sparčiai blogėjo, išsivystė septinis šokas. Pacientė buvo

intubuota, pradėta dirbtinė plaučių ventiliacija, suleista vazopresorių infuzija, tačiau hipotenzija ir bradikardija progresavo iki asistolijos. Taikytas gaivinimas, iš viso suleista 6 mg adrenalino ir 3 mg atropino į/v, tačiau širdies veiklos atkurti nepavyko ir konstatuota pacientės mirtis.

6. 2. ANTRASIS ATVEJIS

Aprašomas 59 metų moters atvejis, kuriai nustatyta AA tipo amiloidozės sąlygota GSIL, ji taip pat sirgo pirminiu antifosfolipidiniu sindromu, trombocitopenija, lėtine kojų venų tromboze, hipertenzija, antrine anemija, antriniu hiperparatiroidizmu. 2013 m. rugsėjo mėn. suformuota AVF, kuri trombavosi ir 2013 m. spalio mėn. implantuotas pCVK į v. *jugularis interna dextra*, jis 2016 m. lapkritį dėl trombozės pakeistas nauju. Dėl padidėjusios trombozių rizikos pacientė pastoviai vartojo varfariną, dėl antifosfolipidinio sindromo – metilprednizoloną.

2018 m. liepos 26 d. ambulatorinio apsilankymo metu pacientė skundėsi labai stipriu kairės kojos skausmu, apsunkinančiu ėjimą, pastebėjo negyjančias žaizdas kairėje šlaunyje, atsiradusias suketėjus kairės šlaunies odai, susiformavus pūslėms, kurios atsivėrė ir pasidengė juodu šašu. Apžiūrint kairės šlaunies odoje buvo matomi išeminiai, nekrotiniai pakitimai. Pasitarus su VUL SK reumatologe, nuspręsta sisteminį pažeidimą vertinti kaip antrinį, dėl išplitusios AA tipo amiloidozės, GSIL ir pirminio antifosfolipidinio sindromo. Manoma, jog odos pažeidimas yra išeminės kilmės dėl lėtinio kojų kraujagyslių pažeidimo. Dėl nuolatinių infekcijų stipresnė imunosupresija nebuvo galima, antifosfolipidinio sindromo gydymui papildomai skirta hidroksichlorokvino. Mėnesį negyjančios opos kairėje šlaunyje ir kalcinatai pilvo poodyje pradėti įtarti kaip sukelti kalcifikacijos. Žinoma, jog 2018 m. birželio-liepos mėn. buvo gydyta Šiaulių Respublikinėje ligoninėje dėl karščiavimo, kairės kojos alerginio dermatito su antrine infekcija, kurios gydymui skirta antibiotikoterapija. 2018 m. rugpjūčio 1 d. hospitalizuota VUL SK NITS, konsultuota pilvo chirurgo dėl indikacijų nekrotinių masių šalinimui. Apžiūros metu kairėje šlaunyje pastebėti sausos nekrozės plotai, aplink žaizdą buvo skausminga. Atliktas klubo sąnario UG tyrimas, kuriame šlaunies lateralinės ir priekinės dalies raumenų ir poodžio echogeniškumas buvo padidėjęs, pastebėti smulkūs mikrokalcinatai, kairės šlaunies lokalūs celiulito požymiai. Konsultuota dermatovenerologo ir nustatytos kalcifikacijos sukeltos opos, tačiau diagnozės patikslinimui buvo reikalinga gili biopsija (derma, poodinis riebalinis audinys, hipoderma) kuri kitą dieną atlikta iš opos krašto. Patologas nustatė nespecifinius randinius pokyčius odoje, amiloido ar kalcio depozicijos nerado. Atlikus papildomą histocheminę reakciją (von Kossa dažymu) kalcio depozicijos nerasta. Pakartojus histologinį tyrimą po 14 d. nustatyta poodyje židininė riebalinio audinio nekrozė ir dalies kapiliarų trombozė, smulkių arterijų ir arteriolių sienelių kalcinozė ir dalies kraujagyslių AA amiloidozė. Dėl stipraus, 9 balais vertinamo, aštraus, duriančio kairės šlaunies ir kirkšnies skausmo, kuris stiprėjo vaikstant, o po nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimo lydėjusio deginimo jausmo, konsultuota skausmo klinikos anesteziologo. Pacientė vartojo ibuprofeno tabletes po 200 mg 1-2 k./d., jų efektas truko apie 4 val., ir į raumenį (į/r)

leidžiamą ketanovą po 30 mg nakčiai. Efektyvesniam skausmo malšinimui pasiūlyta ketanovą keisti gabapentino kapsulėmis po 300 mg nakčiai, pagal poreikį galima didinti iki 2 k./d., tęsti ibuprofeno tabletes po 200 mg 2 k./d., jei tai neužtikrintų pakankamo skausmo malšinimo – pridėti tramadolio kapsules po 50 mg 1 k./d.

Pacientės kairėje šlaunyje išliko 15x5 cm dydžio opa su sausa nekroze, padengta juodais nekrotiniais šašais, aplinkui sukietėję minkštieji audiniai. Kadangi nekrozės sausos ir neatsidalinusios – perrišamos sausai 2 k./d. su Sol. Octenisept. Rugpjūčio 10 d. atliktuose tyrimuose nustatytas padidėjęs CRB (1 lentelė), o tepinėlyje iš kairės kojos žaizdos vidutiniai gausiai išaugo *Staphylococcus haemolyticus* ir *Candida tropicalis*, todėl paskirtas antibakterinis gydymas tazocinu vienkartinai 2,25 g į/v, vėliau po 4,5 g į/v 2 k./d. Atliktoje dubens ir kojų KTA pastebėta *a. iliaca externa dextra* okliuzija, *a. femoralis superficialis dextra* kontrastavosi per kolaterales bei pastebėta dešinės ir kairės blauzdų arterijų ženkliai kalcinozė, o *a. dorsalis pedis dextra* buvo sumažėjusio diametro ir segmentiškai nesikontrastavo. Konsultuota neurologo dėl parą trunkančio kairės rankos III-V pirštų epizodinio tirpimo, tačiau ūmios neurologinės židininės simptomatikos nenustatyta. Ligos eigoje progresavo odos pažeidimai kairėje šlaunyje (5 pav.), atsirado mėlynių dešinėje kojoje (6 pav.) ir ant dešinio peties užpakalinio paviršiaus. Išliko kairės šlaunies skausmas, geriau nuskausminamas NVNU nei narkotiniais analgetikais.



5 pav. Kairės šlaunies išorinis paviršius



6 pav. Mėlynės dešinėje šlaunyje

Atliktame kojų venų duplex tyrime stebėta abipusė lėtinė v. *saphena magna* ir v. *saphena parva* liga, abiejų kojų giliųjų venų potrombozinis sindromas ir kalcifikuotos venos. Kairės šlaunies viršutinio trečdaliaus medialiniame paviršiuje stebėta lokali 17 mm hematoma. Konsiliumo metu nuspręsta, jog opos sukeltos kalcifikacijos. 2018 m. rugpjūčio 14 d. pacientę dėl jautriai išgyvenamo gydymo, emocinio sunkumo ir kaltės jausmo konsultavo psichologas. Pacientė situaciją vertino adekvačiai, minčių apie savižudybę neturėjo ir buvo motyvuota gydymui. Rugpjūčio 16 d. atliktuose kraujo tyrimuose išliko aukštas CRB, netransfuzinio lygio anemija ir trombocitopenija (1 lentelė). Kairėje šlaunyje buvęs odos pažeidimas nepakito, dešinėje šlaunyje ir pilve stebėtas kalcifikacinio proceso plitimas – matomos ir palpuojamos skausmingos mėlynos sukietėjusios zonos.

1 Lentelė. Laboratorinių tyrimų pokyčiai

	2018-08-06	2018-08-10	2018-08-14	2018-08-16
CRB (mg/l)	52,4	111,7	220,3	200,1
WBC ($\times 10^9/l$)	5,58	5,30	7,00	6,21
NEU ($\times 10^9/l$)	4,20	4,00	5,40	4,60
*RBC ($\times 10^{12}/l$)	3,20	2,79	2,92	2,86
HgB (g/l)	100	87	90	88
**Plt ($\times 10^9/l$)	89	75	110	105
K (mmol/l)	5,3	5,2	5,0	4,9
***Na (mmol/l)	137	138	138	138
****Cl (mmol/l)	105	101	101	102

* RBC – eritrocitai, **Plt – trombocitai, ***Na – natris, ****Cl – chloras

2018 m. rugpjūčio 21 d. iš žaizdos paimtame mikrobiologiniame tyrime išaugo abejotinos klinikinės reikšmės *Corynebacterium tuberculostrictum*. Skirtas antibakterinis gydymas imipenemu ir cilastinu po 500/500 mg i/v 2 k./d. Dėl išliekančios anemijos (HgB 79 g/l) atlikta 2 vnt. eritrocitų masės transfuzija. Nuskausminimui pacientė vartojo ibuprofeną po 400 mg 2 k./d., nereguliariai ketanovą po 30 mg, 3 d. leistas tramadolis i/r po 100 mg (efektas truko iki 6 val.), tačiau dėl intensyvėjančių, stiprių, 9 balais vertinamų skausmų ties kalcifilaksijos opomis bei mažesnio intensyvumo alkūnių, nugaros, sėdmenų skausmų pakartotinai konsultuota skausmo klinikos anesteziologo, kuris rekomendavo keisti tramadolio dozę ir skirti tabletėmis po 100 mg 2-3 k./d., o nepasiekus pakankamo efekto – svarstyti stipriųjų opioidų skyrimą. NVNU skyrimas nekeistas. Visą savaitę pacientės būklė išliko be reikšmingų pakitimų. Pradėtas taikyti specifinis kalcifilaksijos gydymas natrio tiosulfatu 3 k./sav. Dinamikoje atsirado daugiau pakitimų abiejose kojose – išsiplėtė odos pūslių plotai, nedaug padidėjo kairės šlaunies odos nekrozės plotas, kuris centre šiek tiek atsidalino. Atlikta dalinė nekrektomija ir paimtas pasėlis iš nedidelės hematomos po nekroze, mikrobiologiniame tyrime bakterijų augimo nerasta. Kitą dieną gautas pasėlio nuo liežuvio nuogramdų rezultatas. Stebėtas gausus *Candida tropicalis* augimas, todėl kas 6 val. paskirtas nistatinas. HD metu sulašintas natrio tiosulfatas (25 g su 100 ml 0,9 % Sol. NaCl paskutinę HD valandą). Rugpjūčio 29 d. pacientei implantuotas CVK vaistų infuzijoms. Stebėtas proceso plitimas dešinėje šlaunyje ir į sėdmenis. Bendrame kraujo tyrime nustatyta neutrofilinė leukocitozė (WBC $18,16 \times 10^9/l$, NEU $16,00 \times 10^9/l$), progresuojanti anemija (HgB 73 g/l) ir trombocitopenija (Plt $83 \times 10^9/l$).

Pacientei stiprėjo silpnumas, greičiau pavargdavo ir nebenorėjo išeiti iš palatos. Didėjo uždegiminiai rodikliai – CRB $168,2 \rightarrow 299,6$ mg/L, hipervolemija, hiperfosfatemija (2,01 mmol/L), nežymiai padidėjo paratiroidinis hormonas (PTH) $27,7 \rightarrow 34,1$ mmol/L, stebėta ženkli hipoalbuminemija (23,6 mmol/L). 2 savaites nebuvo apetito, tęsėsi mitybos nepakankamumas.

Bendrai būklei išliekant sunkiai, progresuojant skausmui abiejų šlaunų priekiniuose paviršiuose, kuriam mažinti tramadolis nedaug veiksmingas, atsirado naujos 2-3 cm dydžio opos ant kairės pusės sėdmenų. Konsiliumo metu nuspręsta taikyti žaizdų ir opų perrišimą su vietiniais antiseptikais ir tęsti gijimą sausiai. Odos persodinimas nebuvo tikslingas dėl galimo proceso plitimo. Rekomenduota tęsti pagrindinės ligos gydymą natrio tiosulfatu, simptominių kalcifilaksijos gydymą, hipoalbuminemiją koreguoti baltymų ar amino rūgščių papildais, tęsti antikoaguliacinį gydymą, ilginti HD trukmę, skiriant 4 k./sav. Tęsta antibiotikoterapija tianamu ir vankomicinu, tačiau dinamikoje didėjo CRB $299,6 \rightarrow 351,4$ mg/l ir prokalcitoninas iki 1,12 mkg/l. Paimtas kraujo pasėlis ir pasitarus su klinikiniu farmakologu gydymui pridėta kolistino. Progresavo anemija (Hgb 78 g/l, RBC $2,72 \times 10^{12}/l$) ir trombocitopenija (Plt $74 \times 10^9/l$), todėl atlikta 2 vnt. eritrocitų masės transfuzija, kuri kartota po 2 dienų, tačiau kitą dieną anemija buvo dar didesnė (Hgb 76 g/l) ir vėl atlikta 2 vnt. eritrocitų masės transfuzija. Rugsėjo 10 d. konsultuota skausmo klinikos anesteziologo dėl nuskausminimo korekcijos, paskutiniu metu vartojo ibuprofeną, tramadolį, morfiną, tačiau tapo vangį, nekontaktišką, sunkiai pažadinama. Sąmonės sutrikimas galimas dėl intoksikacijos arba opioidų metabolitų, todėl rekomenduota neskirti CNS veikiančių medikamentų (opioidų, benzodiazepinų ir kt.). Įvestas nazogastrinis zondas maitinimui ir skubos tvarka konsultuota neurologo dėl sąmonės sutrikimo, buvusių haliucinacijų. Apžiūrint reakcija į garsą buvo vangį, spontaninių galūnių judesių nebuvo, vyzdžiai siauri, į šviesą reagavo vangiai. Kalbėjo pavieniais žodžiais, pakartotinai stimuliuojant. Glasgow komos skalėje įvertinta 10-11 balų. Refleksai rankose buvo vienodi, kojose žemi, išgautas abipus Babinskio refleksas, ryškesnis dešinėje. Pakėlus rankas, dešinė ranka sviro žemyn, dešinės kojos nejudino, o kairę prašoma sulenkė. Įtarta intracerebrinė kraujosrūva. Konsultuota ir psichiatro, nes nepilnai suprato situaciją, nesiorientavo aplinkoje, elgėsi neadekvačiai, naktį nemiegojo, o dienos metu buvo sunkiai išbudinama. Apžiūrint sąmoningą, tačiau vangį, prižadina po garsinio dirgiklio, akis atmerkia, pažiūri į pašnekovą ir greitai užmiega, kalba pavieniais žodžiais, pakartotinai stimuliuojant, per miegus trūkčiojo. Vakare apžiūrint neurologui Glasgow komos skalėje įvertinta 14 balų. Atliktoje galvos KT – galvos smegenyse ūmių patologinio tankio židinių pakitimų, hemoragijos požymių nebuvo. Dėl trombocitopenijos (2 lentelė) rugsėjo 11 d. perpilta 1 vnt. aferezinių trombocitų masės. Kitą dieną pacientės būklė išliko sunki, nors nekarščiavo, buvo sąmoninga, bet dėl bendro silpnumo nesikėlė iš lovos, skaudėjo visą odą. Veidas, rankos ir kojos buvo patinusios, o infuzinio CVK įvedimo vieta šlapiavo ir buvo paraudusi. Ryškėjant trombocitopenijai (2 lentelė) pakartotinai perpilta dar 2 vnt. aferezinių trombocitų masės. Atliktuose tyrimuose stebėtas aukštas LDH (572 U/L), teigiama Kumbso reakcija, tačiau normalus haptoglobinas, todėl įtarta sepsio sukeltas diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos sindromas. Dėl infekcijos rizikos pašalintas infuzinis CVK, tačiau dėl didelės trombocitopenijos ir sunkios būklės nebuvo galimas naujo CVK įvedimas, todėl infuzoterapijai naudota HD CVK. Rugsėjo 13 d. konsultuota hematologo, kuris

padidėjusį neutrofilų kiekį siejo su infekcija, anemiją – su LIL, o trombocitopeniją – su trombocitų sunaudojimu dėl sepsio. Heparino indukuotai trombocitopenijai atmesti atliktas antikūnų prieš heparino/PF4 kompleksą titro tyrimas, jų neradus, diagnozė atmesta. Kitą dieną išliekant trombocitopenijai paskirta dar 2 vnt. trombocitų masės transfuzija. Pasėlyje nuo buvusio kateterio galo išaugo *Acinetobacter baumannii* ir *Pseudomonas aeruginosa*. Naujų ligos židinių neatsirado, tačiau išliko anemija ir trombocitopenija (2 lentelė), dėl to sulašinta 2 vnt. trombocitų ir 1 vnt. eritrocitų masių. Pacientės būklė blogėjo, progresavo trombocitopenija (Plt $8 \times 10^9/l$), didėjo uždegiminiai rodikliai, pacientė nustojo reaguoti į aplinką, neatsiliepė kviečiamai ir 2018 rugsėjo 17 d. pacientė mirė dėl septinio šoko.

2 Lentelė. Laboratorinių tyrimų rezultatai 2018 m. rugsėjo mėn.

	09-10	09-11	09-12	09-13	09-14	09-15	09-16	09-17
WBC ($\times 10^9/l$)	12,76	14,59	15,89	7,65	13,09→14,05	17,74	15,39	13,78→13,26
NEU ($\times 10^9/l$)	10,80	13,70	14,30	6,70	11,90→12,90	16,40	14,20	12,80→12,20
HgB (g/l)	76	90	93	95	87→85	82	74	87→80
Plt ($\times 10^9/l$)	36	19	15	14	12→16	15	10	8→10
CRB (mg/l)	319,4		328,9		238,9			
Prokalcitoninas (mkg/l)	13,13		14,13					
K (mmol/l)	5,5		5,2		4,3			
Na (mmol/l)	140		143		140			
Cl (mmol/l)	103		106		103			

6. 3. TREČIASIS ATVEJIS

Aprašomas atvejis apie 77 metų vyrą, sergantį GSIL, sąlygota obstrukcinio pielonefrito. Nuo 2017 m. gydytas HD. Vienos svarbiausių paciento gretutinių ligų – kurtumas, antrinė anemija, antrinė hipertenzija, ŠKL, stabili įtampos krūtinės angina, širdies nepakankamumas (ŠN), išeminė-aritminė kardiomiopatija, funkcinis II° mitralinio vožtuvo nesandarumas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga. 2017 m. persirgta miokardo infarktas, nustatytas paroksizminis prieširdžių virpėjimas. Nuo 2022 m. sausio mėn. dėl šlapimo susilaikymo įvesta epicistostoma.

2022 metų vasario 21 d. pacientas ambulatorinio apsilankymo metu skundėsi abiejų plaštakų odos pokyčiais (panašūs pakitimai pastebėti ir ant kojų), atsiradusiomis pūslėmis ir dusuliu. Šie skundai progresavo kelias savaites. Didėjantį bendrą silpnumą pradėjo jausti 2022 m. sausio 5 d., o sausio 16 d. ėmė šlapintis su krauju. Skirtas antibakterinis gydymas amoksiklavu po 825/125 mg 2 k./d., vėliau 3 k./d. Gydymo eigoje šlapimas pasidarė šviesiai rausvas, išsivystė anurija, o sausio 28 d. pacientas ėmė tinti, dėl to padidinta diuretikų dozė. Dėl kojų skausmų ir hemoraginio bėrimo konsultuotas VUL SK angiochirurgo – trombozės požymių nerasta. Vasario 18 d. pastebėjo rankose, vėliau ir kojose, raudonas dėmes, kurios virto opelėmis su šašais. Šeimos gydytojas skyrė vietinį bėrimo gydymą fucidino tepalu, tačiau dinamikoje simptomai blogėjo – rankų, kojų srityse atsirado opos, hemoraginio

pobūdžio bėrimai, susiliejętys su nekrozės židiniaus, serozinės pūslės, kurios spontaniškai praplyšdavo ir ištekėdavo gelsvas skaidrus skystis, dešinė ranka tapo edemiška, skausminga, atsirado jutimo sutrikimai, galiausiai dėl edemos nebegalėjo sulenkti pirštų (7 pav.).

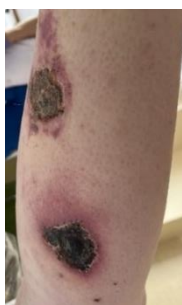


7 pav. Dešinė plaštaka

Dėl neaiškios kilmės hemoraginio bėrimo ir įtariamos trombocitopenijos pacientas skubiai siųstas į VUL SK priėmimo skyrių. Konsultuotas plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos gydytojo, kuris atmetė flegmonos diagnozę. Chirurginis gydymas nebuvo reikalingas, o pratrūkusias serozines pūslas rekomenduota perrišti su *Octenisept* tirpalu. Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose nustatytas padidėjęs CRB (47,4 mg/l), skirtas gydymas amoksiklavu po 1,2 g į/v. Kadangi būklė buvo stabili, pacientas perkeltas hospitalizacijai pagal gyvenamąją vietą, rekomenduota 5 dienas tęsti antibakterinį gydymą. Kitą dieną (2022 m. vasario 22 d.) dėl sunkios bendros būklės, progresuojančių infekcijos požymių, tCVK HD dislokacijos, neaiškios kilmės hemoraginio bėrimo, negalint atmesti sepsio, pacientas tolimesniam gydymui hospitalizuotas į VUL SK NITS, skirtas antibakterinis gydymas amoksiklavu po 1,2 g 2 k./d. Atliktas sėkmingas naujo tCVK HD implantavimas (į v. *Jugularis interna sinistra*). Pasėlyje iš dešinės rankos žaizdos nustatytas labai gausus *Serratia marcescens* ir *Citrobacter braakii* augimas. Įtarta kalcifilaksija. 2022 m. vasario 23 d. patino blauzdos, stebėtos plaštakų, sėdmenų, blauzdų, kelio ir pėdų srityse skausmingos žaizdos su nekrozės zonomis bei pūslėmis (8-11 pav.). Dėl to konsultuotas dermatovenerologo, kuris remiantis lokalizacija, bėrimų pobūdžiu ir anamneze, diagnozavo kalcifilaksiją. Kadangi odos pasireiškimas buvo antrinis procesas, rekomenduota gydyti pagrindinę inkstų ligą, koreguoti kalcio, fosforo kiekius, tikrinti PTH ir 25-hidroksivitamino D kiekį. Odos priežiūra apėmė antrinės infekcijos profilaktiką – žaizdas dezinfekuoti *Sol. Octenisept* 2 k./d. ir tepti sulfarginu 1 k./d., kol išliks opos.



8 pav. Pėda



9 pav. Blauzda



10 pav. Kelias



11 pav. Plaštaka

Atliktuose kraujo tyrimuose nustatyta sumažėjęs CRB ($47,4 \rightarrow 30,7$ mg/l), tačiau stebėta hiperfosfatemija (2,43 mmol/l) ir hipokalcemija (1,87 mmol/l), labai aukštas PTH kiekis (100,17 pmol/l) ir labai žemas 25-hidroksivitamino D kiekis (15,8 nmol/l). Tęstas antibakterinis gydymas amoksiklavu 2 k./d. ir skirtas fraksiparinas. Dėl labai išreikšto skausmingumo plaštakų žaizdų vietose paskirta ketolorako 30 mg/ml. Pasėlyje nuo CVK išaugo *Staphylococcus aureus*, o nuo pažeistų odos plotų – *Serratia marcescens* ir *Citrobacter braakii*. Vasario 28 d. pacientas konsultuotas kardiologo, dėl progresuojančio ŠN, besikartojančių maudimo epizodų krūtinėje. Įtarta lėtinė obstrukcinė plaučių liga (išklausomi karkalai plaučiuose, išreikšta plaučių emfizema), progresavo dusulys, pacientas desatūravo. Nustatytas troponinas I normos ribose, todėl nuo planinės rekonarografijos susilaikyta ir tęstas Isosorbido dinitras po 20 mg 1 k./d. bei skirta furosemido 40 mg i/v. Dėl padidėjusios edemos dešinėje plaštakoje, dauginių epidermio defektų buvusių pūslių vietose (12 pav.) pakartotinai konsultuotas plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos gydytojo. Antibakterinio gydymo fone CRB sumažėjo ($31,7 \rightarrow 15,4$ mg/l), rekomenduota perrišimo metu plauti ranką po tekančiu vandeniu su antibakteriniu muilu, po to rišti su tvarsčiais suvilgytais *Octenisept* (2 k./d.), kitą dieną kartoti tą pačią procedūrą, perrišant su tvarsčiais, suvilgytais betadinu (2 k./d.), šiuos metodus keisti kas 1-2 d.



12 pav. Plaštaka

Paciento būklė išliko sunki, kalcifilaksijos židiniai išplito į visas kūno vietas, labiausiai pažeidė dešinę plaštaką, sisteminės infekcijos požymių nebuvo. Šlapimo pasėlyje iš epicistostomos stebėtas mišrios floros augimas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*). Pacientas amoksiklavu gydytas 8 d., tuomet dėl antibakterinio gydymo korekcijos konsultuotas farmakologo ir nuspręsta keisti antibakterinį gydymą į cefepimą po 1,0 g i/v 2 k./d. po HD, vėliau dozė koreguota į 500 mg i/v 1 k./d.. Tyrimuose išliko D-dimerų padidėjimas ($1155 \rightarrow 1570$ µg/L). Holterio tyrimo metu fiksuotas prieširdžių virpėjimas. Paciento būklė daugiau nei savaitę išliko nepakitusi. 2022 m. kovo 16 d. progresavo dešinės plaštakos skausmas, deginimas, paciento būklė buvo stabili, bet sunki, apsunkintas kvėpavimas. Tyrimuose uždegiminių rodiklių dinamika teigiama, CRB sumažėjo, išliko netransfuzinio lygio anemija, limfopenija, hiperkalemija ir hiperchloremija (3 lentelė). Žaizdų dinamika eigoje buvo teigiama, išnyko epidermio pūsles, žaizdelės tapo sausėjančios (13, 14 pav.).

3 Lentelė. Laboratorinių tyrimų pokyčiai

	2022-03-07	2022-03-14	2022-03-16
WBC ($\times 10^9/l$)	5,25	4,71	4,58
NEU ($\times 10^9/l$)	4,40	3,63	3,60
*LYM ($\times 10^9/l$)	0,40	0,63	0,50
HgB (g/l)	111	110	114
Plt ($\times 10^9/l$)	108	145	130
CRB (mg/l)	16,9	44,7	32,1
K (mmol/l)	4,7	5,4	5,5
Na (mmol/l)	142	142	144
Cl (mmol/l)	109	109	112

*LYM – limfocitai



13 pav. Dešinė plaštaka



14 pav. Kairė plaštaka

Kitą dieną paciento būklė išliko sunki, SpO_2 be papildomo deguonies siekė 93 %, padažnėjo kosulys, kvėpavimas tapo dar labiau apsunkintas, prirėkavo priverstinės sėdimosios padėties. Apžiūrint ant pilvo pastebėtos pavienės rezorbcijos stadijos hematomos, abiejose rankose sausėjančios žaizdos, susiformavę šašai. Apžiūrint pastebėtos šlapiuojančios dešinėsios plaštakos žaizdos, panašu, kad šašai buvo nudraskyti, tačiau dėl apsunkinto kontakto nebuvo įmanoma išsiaiškinti. Atliktas dešiniojo riešo UG tyrimas, jame stebėta poodžio infiltracija, pakitimai labiau išreikšti tiesiamajame paviršiuje, galimas celiulitas. Kalcifilaksijos židiniai dinamikoje gerėjo: neliko epidermio pūslių, žaizdelės tapo sausėjančios. Uždegiminiai rodikliai buvo patenkinami, todėl būklei pagerėjus pacientas išleistas ambulatoriniam gydymui, kol bus gautas natrio tiosulfatas.

Po 10 dienų pacientas hospitalizuotas natrio tiosulfato infuzijai. Apžiūrint pastebėta labiau patinusi dešinė koja, kojose nekrozės ploteliai, kairėje blauzdoje priekiniame ir užpakaliniame paviršiuose žaizdos be šašo, šlapiuojančios, o ant dešinio kelio matomas nekrozės su šašu plotelis. Dešiniojoje plaštakoje žaizdos be šašo, o kairiojoje plaštakoje – su šašu. Atlikta HD, kurios pabaigoje per paskutinę valandą sulašinta 25 g natrio tiosulfato su 100 ml 0,9 % Sol. NaCl. Tyrimuose nežymiai padidėjęs CRB, saiki hiperkalemija, hiperfosfatemija ir hiperparatirozė (4 lentelė). Kitą dieną pacientas skundėsi skausmu širdies plote, juosmens srityje, o naktimis – plaštakose. Palyginus kovo 30 d. ir 31 d. atliktas elektrokardiogramas pokyčių nepastebėta, o laboratoriniai tyrimai buvo normos ribose (4 lentelė). Iš viso hospitalizacija tęsėsi iki balandžio 7 d., per šį laiką iš viso sulašinta trys

natrio tiosulfato po 25 mg infuzijos. Stebėtos žaizdos, plaštakose ir blauzdose su nekrozės ploteliais, gyjančios, padengtos šašais, be to sumažėjo skausmas. Išliko dvi šlapiuojančios žaizdos blauzdose. Tyrimuose stebėta teigiama dinamika (4 lentelė).

4 Lentelė. Laboratorinių tyrimų pokyčiai

	2022-03-30	2022-03-31	2022-04-04
WBC ($\times 10^9/l$)	5,46		4,90
NEU ($\times 10^9/l$)	4,30		3,70
LYM ($\times 10^9/l$)	0,70		0,70
RBC ($\times 10^{12}/l$)	3,51		3,49
HgB (g/l)	112		106
Plt ($\times 10^9/l$)	135		115
CRB (mg/l)	16,5		15,9
K (mmol/l)	5,5	4,7	5,2
Na (mmol/l)	140	139	139
Cl (mmol/l)	105	105	107
P* (mmol/l)	1,90		
PTH (pmol/l)	128,28		
Troponinas I (ng/l)	36	29	

*P – fosforas

Būklei gerėjant pacientas išleistas ambulatoriniam gydymui į namus, išrašytas natrio tiosulfatas, kurį rekomenduota lašinti 3 k./sav. į/v kiekvienos HD paskutinę valandą, o gydymą tęsti tol, kol bus kalcifilaksijos sukeltų odos žaizdų, tęsti anksčiau skirtą gydymą ir žaizdų priežiūrą. Deja, po 4 mėn. pacientas mirė dėl kardiorespiratorinio nepakankamumo, sąlygoto stazinio ŠN.

7. LITERATŪROS APŽVALGA IR APTARIMAS

7.1. LĖTINĖ INKSTŲ LIGA IR KOMPLIKACIJOS

Siekiant išvengti LIL komplikacijų daugelyje klinikinės praktikos gairių siūloma atrankinę patikrą atlikti atsižvelgiant į riziką ir rekomenduojama ją atlikti vyresniems nei 60 metų asmenims, sergantiems CD arba hipertenzija, turintiems klinikinių rizikos veiksnių, įskaitant autoimunines ligas, nutukimą, inkstų akmenligę, pasikartojančias šlapimo takų infekcijas, sumažėjusią inkstų masę, ankstesnius ūminius inkstų pažeidimo epizodus ir vartojantiems tam tikrus vaistus, pvz., NVNU ar ličio preparatus. Nustačius LIL, *KDIGO* gairėse rekomenduojama bent kartą per metus stebėti apskaičiuotą GFG ir albuminuriją. Didelės rizikos pacientams šie rodikliai turėtų būti stebimi ne rečiau kaip 2 kartus per metus, o labai didelės rizikos pacientams – ne rečiau kaip 3 kartus per metus. Sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LIL, padidėja elektrolitų nuokrypių, mineralų ir kaulų apykaitos sutrikimų bei anemijos atsiradimo rizika [8]. Atliktuose genomo asociaciniuose tyrimuose nustatyti keli genai, kurių variantai susiję su inkstų funkcijos blogėjimu sergant LIL, įskaitant

uromoduliną, 2 tipo ne raumeninio miozino sunkiosios grandinės A izoformą, metiltetrahidrofolato sintetazę, EYA1 ir antrąjį iš 7 transkripcijos faktorių panašų geną. Be to, pastebėta, kad dviejų APOL1 rizikos variantų buvimas susijęs su greitesniu inkstų funkcijos nykimu. Tai įrodo tyrimas, kuriame nustatytas lėčiausias LIL progresavimas Europos amerikiečiams (kurie neturi APOL1 rizikos variantų), vidutinis progresavimo greitis – afroamerikiečiams (neturintiems arba turintiems vieną APOL1 rizikos variantą), ir didžiausias – afroamerikiečiams (turintiems du APOL1 rizikos variantus) [3].

Elektrolitų anomalijos būdingos 3-11 % pacientų, sergančių LIL. Jų pradinės gydymo strategijos apima mitybos korekciją ir maisto papildų skyrimą. Pacientams, kurių hidrokarbonato kiekis serume nuolat nesiekia 22 mmol/l, reikėtų svarstyti geriamųjų bikarbonatų papildų skyrimą, nes lėtinė metabolinė acidozė yra susijusi su greitesniu LIL progresavimu [8]. Metabolinė acidozė yra nereta komplikacija sergant LIL. Dažnai pasireiškia ir ureminiai simptomai, apimantys įvairius požymius: anoreksiją, nuovargį, kacheksiją, niežulį, pykinimą, neramių kojų sindromą, miego ir seksualinės funkcijos sutrikimus. Niežulio priežastys menkai išaiškintos, tačiau tikėtina, kad odoje kaupiasi specifiniai ureminiai toksinai. Jo mažinimui galimas vietinis gydymas, antihistamininiai vaistai, kartais siūloma gabapentinas ir opioidinių receptorių modulatoriai. Kai kuriems pacientams gali būti veiksmingas hiperparatiroidizmo ir hiperfosfatemijos gydymas. Niežulys ir neramių kojų sindromas yra susiję su miego sutrikimais, depresija, prasta gyvenimo kokybe, didesniu sergamumu ŠKL ir didesniu mirštamumu [9]. Sudėtinga ir mažai ištirta pažeidimų grupė yra CKD-MBD. Jau 2005 m. *KDIGO* buvo pasiūlytas CKD-MBD apibūdinantis terminas, kuriame ši liga apibrėžta kaip sisteminis mineralų ir kaulų apykaitos sutrikimas dėl LIL, pasireiškiantis vienu iš požymių arba jų deriniu: kalcio, fosforo, PTH arba vitamino D apykaitos sutrikimai ir/arba kaulų apykaitos, mineralizacijos, tūrio, linijinio augimo arba stiprumo sutrikimai ir/arba kraujagyslių ar kitų minkštųjų audinių kalcifikacija. Ankščiau pagrindine antrinio hiperparatiroidizmo priežastimi buvo laikomas fosfatų susilaikymas dėl pablogėjusios inkstų funkcijos. Sulaikytas fosfatas sukelia hiperfosfatemiją, žemą vitamino D3 kiekį ir hipokalcemiją, o tai yra PTH sekreciją skatinantys veiksniai, kurie savo ruožtu didina fosfatų išsiskyrimą ir antrinio hiperparatiroidizmo vystymąsi pažengusios LIL atveju. Vitamino D ir fosfatų apykaitoje svarbų vaidmenį atlieka fibroblastų augimo faktorius 23 (FGF23), kuris gaunamas iš osteocitų. FGF23 didina fosfatų išsiskyrimą proksimaliniame inkstų kanalėlyje, gali mažinti fosfatų absorbciją žarnyne ir mažina vitamino D3 sintezę. Ankstyvosiose LIL stadijose didelis FGF23 kiekis slopina hiperfosfatemiją vitamino D slopinimo sąskaita, todėl pradeda vystytis antrinis hiperparatiroidizmas. Sumažėjus vitamino D3 koncentracijai serume, sumažėja kalcio absorbcija žarnyne. Mažo kalcio, kalcitriolio ir hiperfosfatemijos triada dar labiau sustiprina didelę PTH sekreciją. Šis PTH perteklius lemia kalcio išsiskyrimą iš kaulų ir fibrozinį osteitą [16].

Kita dažna komplikacija – anemija. Pagrindinė su inkstų ligomis susijusios anemijos priežastis yra nepakankama eritropoetino gamyba, todėl įprastai anemija gydoma geležimi ir eritropoezę stimuliuojančiais preparatais [9, 17]. Visuose ankščiau šiame darbe analizuotuose klinikiniuose atvejuose pacientams buvo nustatyta antrinė anemija, o pirmojo atvejo pacientės gydymui būtent ir buvo skirta eritropoetinas bei intraveninė geležis. Hipertenzija išlieka viena žalingiausių LIL komplikacijų ir prisideda prie progresuojančio inkstų funkcijos blogėjimo ir ŠKL [9]. Dėl to hipertenzija sergantiems LIL pacientams AKS mažinimas yra viena svarbiausių gydymo strategijų. Pagal *KDIGO*, gydymo tikslas – sistolinis kraujo spaudimas <120 mmHg [17]. Aptartuose klinikiniuose atvejuose visi pacientai, dar prieš pasireiškiant kalcifikacijai, sirgo antrine arterine hipertenzija. Pagrindinė LIL pacientų mirštamumo priežastis yra ŠKL. Šios komplikacijos paplitimas ir našta didėja mažėjant inkstų funkcijai. Nors sergant LIL didėja įprastų aterosklerozinių ŠKL rizika, didžiąją dalį padidėjusios rizikos lemia ne aterosklerozinės patologijos, pvz., kairiojo skilvelio hipertrofija su diastoline ir sistoline disfunkcija, vožtuvų ligos ir arterijų kalcifikacija [9]. Tiesioginis inkstų poveikis ŠKL pasireiškia dėl bendrų uždegiminių pokyčių, tokių kaip širdies remodeliacijos, arterijų susiaurėjimo ir kraujagyslių kalcifikacijos, kurie prisideda prie kraujagyslių senėjimo ir aterosklerozės procesų pagreitinėjimo, tai sukelia miokardo infarktą, insultą ir ŠN [2]. Pirmajame aprašytame klinikiniame atvejuje pacientė po 10 m. testo gydymo HD susirgo miokardo infarktu, o trečiojo klinikinio atvejo pacientui miokardo infarktas įvyko po pirmųjų 3 mėnesių gydymo HD, be to, jam buvo nustatytas ŠN, kuris ir sąlygojo paciento mirtį. Kalcifikacijos procesai svarbūs ir kitoms LIL komplikacijoms, pvz., kalcifikacijai, kuri labai apsunkina pacientų gyvenimą, greitai progresuoja ir sukelia didžiulę naštą tiek pacientui, tiek jį gydančiam personalui, todėl toliau bus aptariama būtent su šia reta komplikacija susiję aspektai.

7. 2. KALCIFILAKSIJOS ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

J. Bryant'as ir H. White'as 1898 m. pirmą kartą paaiškino retą kalcifikacijos ir odos nekrozės būklę. Pirmą kartą medicininėje literatūroje apie pacientus, sergančius kalcifikacija, buvo paskelbta 1960 m., o 1961 m. H. Selye pirmą kartą pasiūlė „kalcifikacijos“ sąvoką ir padarė išvadą, kad tai yra sisteminė padidėjusio jautrumo reakcija [11, 18, 19]. Nepaisant to, kad kalcifikacija yra sunki būklė, tikslios jos priežastys ir mechanizmai vis dar menkai suprantami. Manoma, kad jai išsivystyti gali turėti įtakos keletas veiksnių, įskaitant padidėjusį PTH kiekį, didelį kalcio ir fosfatų kiekį ir aktyvuoto vitamino D vartojimą. Svarbus kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorių, tokių kaip matrikso Gla baltymas ir fetuinas-A, trūkumas [20]. Padidėjęs fosfatų kiekis serume skatina į osteoblastus panašiomis ląstelėmis virsti kraujagyslių lygiuosius raumenis, taip sukeliant kraujagyslių kalkėjimą [19]. Hiperparatiroidizmas, aktyvaus vitamino D vartojimas, hiperfosfatemija ir padidėję plazmos kalcio ir fosfatų produktų kiekiai istoriškai siejami su kalcifikacija. Hiperparatiroidizmo vaidmuo pasiūlytas remiantis gyvūnų modeliais, kuriuose didelio PTH kiekio vartojimas sukelia išeminę odos

nekrozę. Paratiroidektomija kai kuriems pacientams susijusi su klinikiniu pagerėjimu, tačiau tai gali būti siejama su laikinu kalcio ir fosfato įsisavinimu į kaulus po operacijos ir dėl to sumažėjusiu jų kiekiu serume. Be to, daugumai pacientų, sergančių sunkiu hiperparatiroidizmu, nepasireiškia odos nekrozė. Kalcitriolis ir kiti vitamino D analogai įprastai skiriami GSIL pacientams antriniam hiperparatiroidizmui gydyti, o vartojamas didelėmis dozėmis vitaminas D gali sukelti kalcifilaksiją ir sustiprinti minkštųjų audinių kalcifikacijas. Jis gali prisidėti netiesiogiai, didindamas kalcio ir fosfatų kiekį serume, arba tiesiogiai, veikdamas kraujagysles [21]. Matrikso Gla baltymo gebėjimui slopinti kalcifikaciją būtinas nuo vitamino K priklausomos karboksilazės aktyvumas. Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 20 HD gydomų ir kalcifilaksija sergančių pacientų ir 20 HD gydomų nesergančių pacientų, ir nustatyta, kad santykinė karboksilinto matrikso Gla baltymo koncentracija buvo gerokai mažesnė sergančiųjų kalcifilaksija. Šiame tyrime kiekvienas santykinio karboksilinto matrikso Gla baltymo koncentracijos sumažėjimas 0,1 vieneto buvo susijęs su daugiau nei du kartus padidėjusia kalcifilaksijos rizika [18]. Fetuin-A yra glikoproteinas, kuris suriša kalcį ir fosforą, taip padeda išvengti kraujagyslių ir minkštųjų audinių kalcifikacijos. Jo kiekis dializuojamiems pacientams yra sumažėjęs [20]. Tai patvirtina tyrimas, kuriame palygintas fetuin-A (α 2-Heremans-Schmid glikoproteino) kiekis tarp sveikų asmenų ir HD pacientų, atskleidęs, kad HD pacientams fetuin-A kiekis ženkliai sumažėjęs [22]. Prie šio veiksnio prisideda ir dėl sumažėjusios inkstų funkcijos besikaupiantis kalcis ir fosforas, nusėdantys kraujagyslių intimos sluoksnyje ir kituose minkštuosiuose kūno audiniuose [10, 23]. LIL sergatyti pacientai, ypač dializuojami, yra jautresni dėl sumažėjusio gebėjimo reguliuoti šių elektrolitų kiekį ir dažno kalcio pagrindu pagamintų fosfatų surišiklių vartojimo [24]. Svarbus ir kitų kalcifikaciją slopinančių veiksnių trūkumas – fermento α -klotho, pirofosfato, osteoprotegerino, magnio ir geležies. α -klotho – inkstuose gaminamas membraninis baltymas, didinantis fosfatų išsiskyrimą inkstuose ir slopinantis fosfatų pasisavinimą kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse. Pirofosfatas slopina hidroksiapatito susidarymą. Osteoprotegerinas apsaugo nuo kraujagyslių kalcifikacijos. Keliuose eksperimentiniuose tyrimuose pastebėta, kad magnio vartojimas stabdo kraujagyslių kalcifikaciją, galimai slopindamas kalcio-fosfatų kristalų augimą ir mažindamas kalcio-fosfato nusėdimą kraujotakoje. Geležis gali sulėtinti kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių kalcifikaciją, užkirsdama kelią apoptozei [25]. Ureminė būklė taip pat susijusi su ligos patogenezė, nes sutrikdo kalcifikacijos inhibitorių funkciją. Liga daugiausia pažeidžia smulkiųjų arterijų ir arteriolių medialinį sluoksnį, sukeldama kalcifikaciją, trombozę ir smulkių arteriolių, esančių riebaliniame audinyje ir odos sluoksniuose, užsikimšimą [10, 24]. Arterijų medialinio sluoksnio kalcifikacija yra vyraujanti kraujagyslių kalcifikacijos forma tarp visų LIL sergančių pacientų [25]. Kalcifikacija laikoma ankstyvuoju ir esminiu kalcifilaksinės plokštelės vystymosi procesu. Keliama hipotezė, kad kraujagyslių kalcifikacija lemia kraujagyslių endotelio disfunkciją ir pažeidimą, tuomet sutrinka kraujotaka, pažeidžiamas endotelis ir susidaro

mikrotrombai, kurie susiaurina ir užkemša kraujagysles, vėliau pasireiškia audinių hipoksija, o galiausiai vystosi odos nekrozė ir išopėjimas, dažnai su katastrofiškais pasekmėmis [10, 15, 24]. Kalcifilaksija sergančių pacientų odos mėginių analizė parodė, kad mikrokraujagysliniame ir ekstravaskuliniame poodyje yra hidroksiapatito, todėl hidroksiapatito kristalizacija užląsteliname matrikse yra vienas pagrindinių ligos patogenezės veiksnių [26]. Kalcifilaksija gali pasireikšti net esant normaliems PTH, fosforo ir kalcio kiekiams, o tai rodo, kad ligos patofiziologija ir etiologija yra sudėtinga ir menkai suprantama [24]. Nepaisant gerai apibūdintų klinikinių ir histologinių kalcifilaksijos aprašymų, tiksliai jos patogenezė išlieka neaiški [15]. Analizuotuose atvejuose nustatyti požymiai atitinka dalį pateikiamų literatūroje, pvz., pirmajame atvejuje pacientei simptomų pradžioje Ro tyrimu buvo nustatyta šlaunų kraujagyslių kalcifikacija, antruoju atveju – klubo sąnario UG tyrime buvo matomi mikrokalcinatai, atlikus gilią odos biopsiją nustatyta židininė riebalinio audinio nekrozė, dalies kapiliarų trombozė, smulkių arterijų ir arteriolių sienelių kalcinozė, dubens ir kojų KTA stebėta *a. iliaca externa dextra* okliuzija bei abiejų blauzdų arterijų ženkli kalcinozė, o kojų venų duplex tyrime – abiejų kojų giliųjų venų potrombozinis sindromas ir kalcifikuotos venos.

7. 3. KALCIFILAKSIJOS KLASIFIKACIJA

Kalcifilaksija, trumpinama KUA, dažnai pasireiškia dializuojamiems GSIL sergantiems pacientams, tačiau yra išskiriama ir neureminės kalcifilaksijos (NUK) atvejai, kurie gali pasireikšti pacientams, neturintiems inkstų funkcijos sutrikimų, gydymo HD anamnezės ar LIL sergantiems pacientams, kuriems netaikoma nei vienos rūšies PIT [14, 23, 27]. S. Yousuf ir kt. pastebėjo, jog hiperfosfatemija, padidėjęs PTH ir trigliceridų kiekis, hipoalbuminemija ir sumažėjęs hemoglobino kiekis KUA grupėje reikšmingai skiriasi nuo NUK grupės rodiklių. Pastebėta ir skirtumas tarp galimų rizikos veiksnių [28]. Pasak A. O. Abdalla NUK yra susijusi su hiperparatiroidizmu, piktybiniais navikais, alkoholine kepenų liga ir jungiamojo audinio ligomis [27]. Nustatyti ryškūs abiejų kohortų gydymo skirtumai. Su NUK susijęs mirštamumas siekia 52 %, o pagrindinė mirties priežastis, kaip ir KUA atveju – sepsis [27, 28].

Kalcifilaksija gali būti skirstoma ir pagal odos pažeidimo vietą. Išskiriama proksimalinė (liemuo, šlaunys ar sėdmenų sritis), distalinė (dilbiai ir apatinės galūnės), akralinė (plaštakos ir pėdos) arba netipinė (gali būti apimta bet kuri anatomicinė vieta) [29].

7. 4. KALCIFILAKSIJOS POPULIACIJA, EPIDEMIOLOGIJA

Kalcifilaksija pirmiausia pasireiškia asmenims, sergantiems pažengusiomis inkstų ligomis, ypač tiems, kuriems atliekamos HD [22]. Tai reta būklė, kasmet pasireiškianti 4 % (dažnis svyruoja nuo 0,4 % iki 4 % remiantis skirtingais šaltiniais) HD pacientų ir 1-4 % GSIL pacientų, o Vokietijos kalcifilaksijos registre šis rodiklis siekia 10 % PD pacientams [10, 13, 18, 24]. Vokietijos kalcifilaksijos registre per daugiau nei 8 m. tyrimo laikotarpį užfiksuotas metinis sergamumas apie 0,04 %, Japonijoje paplitimo rodiklis daug mažesnis nei Vakarų šalyse ir siekia mažiau nei 3 atvejus

10 000 lėtinės HD pacientų per metus [18]. Kalcifilaksijos diagnozė yra reta net ir tarp pacientų, sergančių GSIL, tačiau, kai ji diagnozuojama, rezultatai būna prasti. Kalcifilaksija paprastai pasireiškia vidurinio ir vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems LIL, kuriems ilgą laiką buvo atliekamos dializės [23]. M. Toker ir kt. atliktame retrospektyviajame kohortiniame tyrime kalcifilaksija sergančių pacientų vidutinis amžius buvo 58,6 metai, 52 % pacientų – moterys [30]. Panašūs duomenys pateikiami Australijos ir Naujosios Zelandijos pacientų duomenų registre (ANZDATA), kur amžiaus mediana buvo 63 metai, 54 % buvo moterys, 66 % sirgo CD, 59 % buvo nutukę ir 77 % buvo gydomi HD [31]. Pasitaiko ir netipinių kalcifilaksijos pasireiškimų, pvz., išsivystymas jaunam pacientui [23]. Šiame darbe iš aprašytų trijų atvejų du pasireiškė moterims, o pacientų amžius buvo nuo 59 iki 77 metų. Pagal ANZDATA registrą, dializuojamiems asmenims pirmą kartą kalcifilaksija pasireiškia praėjus vidutiniškai 3,2 metų nuo PIT pradžios [31]. Tačiau pastebima atvejų, kai kalcifilaksija pasireiškia anksčiau, pvz., A. Grittani ir kt. publikuotame straipsnyje ji pasireiškė praėjus trimis mėnesiams nuo HD pradžios, o A. Parra ir kt. straipsnyje kalcifilaksijos pirmieji simptomai pastebėti praėjus vos mėnesiui nuo HD pradžios [23, 32]. Šiame darbe analizuotų atvejų metu kalcifilaksija pasireiškė vėliau – po 5 m., 6 m. ir net po 12 m. nuo HD pradžios. Pagal ANZDATA duomenis, kalcifilaksijos atvejų daugiausia nustatyta pacientams, gydomiems HD (76,6 %), mažiau gydomiems PD – 19,2 % ir tik 4,2 % – inkstų transplantacijos recipientams, kuriems pirmą kartą kalcifilaksija pasireiškė praėjus vidutiniškai 6,6 metų po transplantacijos [31]. M. A. Podesta ir kt. atliko kalcifilaksijos ir inkstų transplantacijos sąsajų tyrimą ir nustatė, kad nemažai daliai inkstų recipientų, kuriems pasireiškė kalcifilaksija, anksčiau buvo vidutinio sunkumo transplantato disfunkcija ir palyginus ilgas dializės stažas (mediana – 24 mėn.), taip pat jie praeityje turėjo transplantato atmetimo atvejų, dėl kurių reikėjo atlikti pakartotinę transplantaciją. Be to, beveik pusei pacientų kalcifilaksija išsivystė pirmais transplantacijos metais, o tai rodo tikėtiną su uremija susijusių rizikos veiksnių poveikį [33]. Tokie kalcifilaksijos registrai gali suteikti svarbių įžvalgų ir informacijos, padedančios geriau pažinti kalcifilaksijos epidemiologiją ir klinikinius aspektus bei padėti optimizuoti diagnostiką ir gydymą [31]. Naujausi tyrimai rodo sergamumo didėjimo tendenciją, ypač pacientų, kurie serga GSIL ir kuriems atliekama HD [24].

7. 5. KALCIFILAKSIJOS KLINIKA

Kalcifilaksijos klinika yra labai įvairi ir atspindi sudėtingą ligos eigą. 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, dariniai blogai gyja ir dažnai komplikuojasi pūslėmis ir opomis, prie kurių prisideda infekcijos, o išopėję pažeidimai dažniausiai būna juodos spalvos [15, 24]. Kartais skausmas gali atsirasti anksčiau nei odos pažeidimai [21]. Kalcifilaksija progresuoja greitai, prasideda nuo kraujotakos sumažėjimo, sukeliančio išeminius odos pokyčius, galinčius pasireikšti skausmingais

odos eriteminiais ar violetiniais mazgeliais ir plokštelėmis, šie gali progresuoti iki išopėjimo, nekrozės ir šašų susidarymo [15, 24, 32]. Nepakeliamas, prastai reaguojantis į analgetikus, skausmas ir odos pažeidimai susiję su mikrovaskuliniais fibrino trompais [13]. Odos pažeidimams histologiškai būdinga kalcifikacija, fibrointiminė hiperplazija ir mikrokraujagyslių trombozė [11]. Trombozinė pažeistų kraujagyslių okliuzija sukelia itin skausmingus opinius odos pažeidimus, tačiau kalcifilaksija yra sisteminė būklė, lemianti daugelio kraujagyslių kalcifikaciją, taip paveikdama ir kitus organus, įskaitant akis, varpą, skeleto raumenis, smegenis, žarnyną, žarnų pasaitą, plaučius, kasą ir tuomet vadinama visceraline kalcifilaksija [14, 15, 24, 29]. Kalcifilaksijos sukeltas akių pažeidimas dažniausiai pasireiškia staigiu regėjimo praradimu, blyškia regos nervo disko edema ir santykinio aferentiniu vyzdžių defektu. Jei po pradinio regėjimo praradimo atsiranda požymių odoje, diagnozė tampa labiau orientuota į kalcifilaksiją [14]. C. Guymer ir kt. aprašo du netradiciniais simptomais pasireiškusių akių kalcifilaksijos atvejus. Pirmasis pacientas nebuvo gydomas PIT, tačiau buvo nustatytas inkstų nepakankamumas. Pacientas skundėsi 4 savaites besitęsiančiu praeinančiu kairės akies „išblukusių spalvų“ matymu ir apatinio regėjimo lauko užtemimu. Kitas pacientas buvo 5 m. gydytas HD ir jam pasireiškė ūminis kairės akies neskausmingas regėjimo praradimas. Įdomu tai, jog šiems pacientams kalcio kiekis kraujo serume buvo normalus, nustatyti padidėję fosfatų ir PTH kiekiai [34]. Sisteminiai pažeidimai atskleidžia sunkų ir plataus masto kalcifilaksijos poveikį [24]. Pirmajame nagrinėtame klinikiname atvejuje pacientės pradiniai ligos simptomai buvo netipiniai, ji skundėsi bendru silpnumu, hipotenzija, o visame kūne esančias žaizdes, kurių vėlesnė progresavimo eiga buvo tipinė kalcifilaksinėms žaizdoms, pastebėjo gydytojai apžiūros metu. Be to, šiai pacientei sunkiai ir ilgai gijo pooperacinės žaizdos, o kūne esančios nedidelės žaizdės komplikavosi infekcijomis. Tikėtina, jog pacientei pasireiškė ir hiperurikemijos simptomai (stiprus niežulys). Antrojo atvejo pacientė pirmiausia pajautė stiprų kojos skausmą, vėliau pastebėjo žaizdes, kurios kaip ir būdinga kalcifilaksijai, pirmiausia pasireiškė odos suketėjimais, iš kurių formavosi pūslės, o šioms atsivėrus pasidengė juodais šašais. Trečiojo atvejo pacientui pirmiausia atsirado hemoraginis bėrimas, ligai progresuojant ir bėrimui plintant atsirado raudonos dėmės, kurios virto opomis su šašais. Šiam pacientui pasireiškė ir netipinių simptomų – ištino viena ranka, ji tapo labai skausminga, sutriko jutimai, o galiausiai nebegalėjo sulenkti pirštų.

Pažeidimo lokalizacija gali būti įvairi, tačiau dažniausiai pažeidžiamos proksimalinės sritys, kuriose gausu riebalinio audinio, pvz., pilvas, krūtų sritys, šlaunys ir sėdmenys. N. Wang ir kt. nustatė, jog dominuojančios odos pažeidimų vietos 88 % atvejų yra blauzdos, tačiau gali būti pažeidžiamos ir distalinės vietos, pvz., pirštai, o M. M. Ahmed ir kt. pastebi, jog dažniausiai pažeidžiamos apatinės galūnės. T. R. Shankarappa ir kt. aprašė atvejį, kuriame kalcifilaksija prasidėjo stipriu abiejų krūtų skausmu su eriteminiais, violetiniais, išsausėjusiais odos pažeidimais ir jautriais gumbeliais [13]. Lokalizacija gali priklausyti ir nuo sukeliančios priežastis, pvz., su varfarinu susijusi kalcifikacija

paprastai atsiranda žemiau kelio [11]. Literatūroje vis dar retai aptinkama varpos kalcifilaksija, kurios dažnis tiksliai nežinomas, tačiau svyruoja nuo 1 % iki 6 % ir yra laikoma itin prastos ligos prognozės rodikliu [10, 22]. Šiai kalcifilaksijai būdingas intensyvus, fiziniams radiniams neproporcingas skausmas, spalvos pakitimai, negyjančios opos ar nekroziniai pažeidimai [22]. 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 livedoidinė ar purpuros formos pažeidimai, o tamsiaodžiams dažniausiai pasireiškia išopėjusios plokštelės ar šašai. Tai galima sieti su tuo, kad tamsesnę odą turintiems pacientams eritema ir purpura pasireiškia subtiliau, todėl vėliau diagnozuojama ir ilgiau negydoma liga progresuoja [30]. Aptartuose klinikiniuose atvejuose pradinės pažeidimų vietos buvo tipinės – ranka, šlaunis ir plaštakos. Ankstyvą ligos pastebėjimą apsunkina panaši ir neureminės kalcifilaksijos pažeidimų vieta. Vis dėl to yra tam tikrų skirtumų. 2012-2022 m. duomenis analizavusiame tyrime pastebėta, jog NUK dažniau pažeidžia apatinę rankos dalį, o šlaunies srityse jos pasireiškimo nenustatyta. Tyrime palyginti pacientų klinikiniai duomenys parodė skirtumus tarp šių dviejų kalcifilaksijos rūšių pažeidimų vietų (5 lentelė) [28]. Kraujagyslių kalcifikacijos progresavimas iki skausmingų, negyjančių odos opų yra pražūtinga šios būklės klinikinė išraiška, kuri labai pablogina paciento gyvenimo kokybę, yra susijusi su reikšmingu sergamumu dėl stipraus skausmo, negyjančių žaizdų, padidėjusio jautrumo infekcijoms ir dažno hospitalizavimo [24].

5 Lentelė. KUA ir NUK rūšių palyginimai

Pažeidimo vieta (%)	KUA	NUK
Blauzdos	85	95
Šlaunis	10	0
Apatinė rankos dalis	3	5
Kelias	3	0
Paveikta kūno pusė (%)		
Dešinė	44	43
Kairė	31	33
Abipusė	26	24
Pažeidimų skaičius (%)		
Pavieniai	74	67
Daugybiniai	26	33
Išgyvenamumas (%)		
Gyvi	72	95
Mirę	28	5
Išgyvenamumo mediana (mėn.)	60	57

7. 6. KALCIFILAKSIJOS DIAGNOSTIKA

Kalcifilaksijos gydymą svarbu pradėti kuo anksčiau, todėl būtina laiku 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. Kadangi liga dažniausiai pirmiau pasireiškia simptomiškai – skausmingais odos pažeidimais, ypač svarbi yra fizinė apžiūra ir ligos įtarimas [35]. Odos biopsija ir radiologiniai vaizdinimo tyrimai, tokie kaip Ro, scintigrafija ir kompiuterinė tomografija (KT), gali padidinti kalcifilaksijos nustatymo jautrumą [30]. Net ir paėmus biopsijos mėginius, neretai gaunami dviprasmiški rezultatai, kai paimami antrinių kalcifilaksijos sukeltų dermatologinių pažeidimų biopsatai. Uždegiminės ir nekrozinės liekanos iš įvairių opų gijimo stadijų patologams apsunkina tikslų diagnozės nustatymą [23]. Dažniausiai kalcifilaksija diagnozuojama remiantis dideliu klinikiniu įtarimu, kuris paprastai patvirtinamas atlikus pažeistų odos vietų biopsiją. Dėl klinikinių požymių heterogeniškumo biopsija laikoma auksiniu diagnostikos metodu [11, 24]. Svarbu atkreipti dėmesį, jog biopsija gali sukelti ir komplikacijas – didesnius odos išopėjimus, infekcijas, paskatinti naujų pažeidimų plitimą, kraujavimą ir nekrozės sukėlimą. Patyrusio dermatovenerologo ar chirurgo atliekama procedūra gali maksimaliai pagerinti rezultatą. Tikėtina, kad geriausi rezultatai gaunami punkcinės arba teleskopinės biopsijos (4-5 mm gylio) būdu nuo pažeidimo krašto arba giliai įpjauamos pleištinės odos biopsijos metodu. Masačusetse atliktas tyrimas parodė, jog punkcinė biopsija, palyginti su incizine, yra saugesnė. Paprastai biopsija opos centre arba nekrozės zonoje yra mažai diagnostiškai naudinga [15]. Su odos kalcifilaksija susiję tipiniai histologiniai požymiai: medialinė odos arteriolių ar smulkių kraujagyslių ir poodinių arterijų bei arteriolių kalcifikacija, fibrointiminė hiperplazija, trombozinė okliuzija (mikrotrombozė), kraujagyslių susiaurėjimas, epidermio išopėjimas ir odos nekrozė [24, 28]. Žinoma ir apie intimos slauksnio pažeidimą, o N. Salupo ir kt. aprašė odos biopsija nustatytus ir poodinių kraujagyslių pakitimus – riebalų nekrozę, taškines kalcio nuosėdas ir židininę kraujagyslių trombozę [36]. Prancūzijoje atliktame daugiacentriniame kohortiniame 36 pacientų tyrime nustatyta, jog KUA kalcifikacijos sudarytos iš gryno kalcio-fosfato apatito, visada išsidėsčiusios ratu smulkiose ir vidutinio dydžio (10-300 µm skersmens) kraujagyslėse. Dažniausiai pasitaiko normaliai atrodančių kraujagyslių intimoje ir dažnai susijusios su tarpaudininėmis nuosėdomis [37]. Mikrokalcifikacijai aptikti dažnai reikia specialių dažymo būdų, pvz., von Kossa arba alizarino raudonojo. Atliekant abu šiuos dažymo metodus kalcio nuosėdų aptikimas tikslesnis, tai reikėtų apsvarstyti, kai yra didelis klinikinis įtarimas, tačiau kalcio nuosėdos įprastiniuose histologiniuose pjūviuose nėra lengvai matomos [15, 35]. Visi minėti histopatologiniai požymiai, kartu su nefropatijos anamneze, yra labai svarbūs norint atskirti kalcifilaksiją nuo kitų odos pažeidimų, ypač ankstyvose jos stadijose [24, 28]. 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 [32].

Ankstyva kalcifilaksijos diagnostika yra sudėtinga dėl nespecifinio klinikinio vaizdo. Duomenys rodo, kad HD pacientams, kurie serga lėtine hipertenzija, CD ir fosfatų ar kalcio kiekių sutrikimais, 83 % atvejų kraujagyslių kalcifikacijos bus matomos paprastose Ro [32]. Šiaurės Amerikos radiologų draugijos duomenys parodė, kad Ro tyrimo specifiškumas nustatant kalcifilaksiją siekia 90 % ir yra mažesnis nei scintigrafijos [23]. Trijų fazių kaulų scintigrafija, rodanti padidėjusį kalcio įsisavinimą minkštuosiuose audiniuose, yra santykinai naujas vaizdinimo būdas, kuris tam tikromis klinikinėmis aplinkybėmis gali rodyti kalcifilaksiją [32]. Atlikus viso kūno scintigrafiją su technecio-99m-metilen difosfonatu, gali būti nustatyta padidėjęs radioaktyviojo žymens sugėrimas 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. Šis metodas gali padėti pacientams ir gydytojams įvertinti ligos mastą, pagal tai parinkti pacientui tinkamiausią gydymą, be to, svarbus ir numatant prognozę [23].

Dar vienas metodas, padedantis įtarti kalcifilaksiją – laboratoriniai tyrimai, kurie pirmiausia turėtų būti atliekami siekiant papildomai įvertinti tokius galimus rizikos veiksnius, kaip inkstų funkcija (šlapalo azotas, kreatininas ir GFG), mineralinės kaulų ligos (kalcio, fosforo, šarminės fosfatazės, PTH ir 25-hidroksivitamino D kiekiai), kepenų funkcijos sutrikimai (transaminazės, šarminė fosfatazė ir albuminas), infekcijos (išsamus kraujo tyrimas su diferencine analize ir kraujo pasėlis (jei yra leukocitozė arba karščiavimas)), krešėjimo sutrikimai (protrombino laikas, tarptautinis normalizuotas santykis (INR) ir dalinis tromboplastino laikas), uždegimas (CRP ir albuminas), hiperkoaguliacija (baltymas C ir S, antitrombinas III ir antifosfolipidiniai antikūnai) ir autoimuninės ligos [15, 35]. Žinoma, jog kalcio, fosfatų, PTH ir šarminės fosfatazės kiekiai paprastai būna padidėję pacientams, sergantiems kalcifilaksija. Šių laboratorinių rodiklių stebėjimas gali padėti anksti diagnozuoti ureminę kalcifilaksiją, tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad panašus elektrolitų disbalansas dažnai būdingas ir LIL sergantiems pacientams, kuriems kalcifilaksija nepasireiškia [32].

M. Toker ir kt. atliktame tyrime palyginti pagrindiniai diagnostikos metodai. Pagrindinė biopsijos technika, atlikta 87 % pacientų, buvo žaizdos teleskopinė punkcija, o von Kossa dažymas buvo atliktas 78 % mėginių ir 78 % patvirtino kalcifikaciją. 57 % vaizdinimo tyrimų buvo diagnostiniai: 50 % KT, 44 % scintigrafija, 75 % Ro ir 67 % UG. Vidutinė trukmė nuo procedūros iki rezultato buvo trumpesnė vaizdinių tyrimų (0,79 dienos) nei biopsijos (8,9 dienos). Tačiau dažniau kalcifilaksiją patvirtino biopsija (83 %) nei vaizdiniai tyrimai (57 %). Iš viso 52 % pacientų liga buvo diagnozuota tik atlikus biopsiją, o 17 % – tik atlikus vaizdinimo tyrimus. Nustatyta, jog nekrozės vietose scintigrafijos jautrumas yra ribotas. Iš visų vaizdinimo būdų Ro rezultatas nustatytas greičiausiai, jis

vizualizavo kalcifikuotas kraujagysles su didžiausia skiriamąja geba [30]. Taigi nėra apibrėžtų kalcifilaksijos diagnozę nustatančių kriterijų, o klinikinė diagnozė dažniausiai grindžiama odos pažeidimais. Kartais, siekiant patvirtinti, atliekami vaizdiniai tyrimai arba odos biopsija, nors gydytojai dažnai baiminasi, kad biopsija pablogins odos pažeidimus [31]. Nepaisant visų diagnostikos galimybių, kalcifilaksijos nustatymas vis dar užtrunka ilgai.

Aprašytuose klinikiniuose atvejuose pirmajai ir antrajai pacientėms buvo atliktos odos biopsijos, tačiau iš pirmo karto nepavyko nustatyti ir pastebėti kalcifilaksijos požymių. Antruoju atveju, atlikus pakartotinę odos biopsiją, nustatyti tipiniai kalcifilaksijos požymiai – poodžio riebalinio audinio nekrozė, dalies kapiliarų trombozė ir smulkiųjų arterijų ir arteriolių sienelių kalcinozė. Pirmosios pacientės diagnostikai norėta pasitelkti scintigrafijos tyrimą, tačiau pacientei nesutikus, kalcifilaksijos diagnozė liko nepatvirtinta ir neatmesta, tačiau pagrįsta klinikiu įtarimu. Tikėtina, jog atlikus scintigrafijos tyrimą ir patvirtinus diagnozę šios pacientės išeitis būtų buvusi geresnė. Nors literatūroje aprašoma, jog kalcifilaksija sergantiems pacientams būna padidėję kalcio, fosfatų, PTH ir šarminės fosfatazės kiekiai, tačiau nagrinėtuose atvejuose visiems pacientams pastebėta tik hiperfosfatemija, antrajam ir trečiajam pacientams nustatytas padidėjęs PTH, o kalcio ir šarminės fosfatazės kiekiai buvo normalūs ar net sumažėję. Analizuotuose atvejuose buvo pritaikyti ir kiti diagnostikos metodai – Ro, UG, kojų venų duplex tyrimas bei dubens ir kojų KTA.

7. 7. KALCIFILAKSIJOS PACIENTŲ GRETUTINĖS LIGOS, RIZIKOS VEIKSNIAI

Tarp kalcifilaksija sergančių pacientų galima pastebėti tam tikras pasikartojančias gretutines ligas ar nustatyti kalcifilaksijos pasireiškimo riziką didinančius veiksnius.

7. 7. 1. LYTIS, AMŽIUS IR DEMOGRAFINIAI VEIKSNIAI

Nors kalcifilaksija serga abiejų lyčių asmenys, pastebėta, kad dažniau ji pasireiškia moterims, o stebimas vyraujantis moterų ir vyrų santykis atitinka 2:1 [15, 31, 36]. Lyginant su Australijos ir Naujosios Zelandijos pacientais, kuriems nepasireiškė kalcifilaksija PIT taikymo metu, kalcifilaksija sergantys pacientai dažniau buvo vyresnio amžiaus (dažniausiai pasireiškia penktąjį gyvenimo dešimtmetį, ypač 55-64 metų amžiaus žmonėms), nors kituose tyrimuose aprašyta ir gerokai jaunesni pacientai, įskaitant vaikus [15, 31]. Demografiniu požiūriu daugiausia serga kaukazietės moterys, nors gali pasireikšti visose etninėse grupėse [20, 24]. 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. Registro duomenys atskleidžia, jog pradėjus dializę, maorių pacientų išgyvenamumas prastesnis nei Australijos ir Naujosios Zelandijos europiečių, be to, trumpesnis persodinto transplantato gyvavimo laikas. Europietiška etninė kilmė taip pat apibūdinama kaip kalcifilaksijos rizikos veiksnys [31]. Masačusetse ir kituose tyrimuose pastebėta, jog kalcifilaksija dažniau pasireiškia baltaodžiams nei ne baltaodžiams pacientams [15, 18].

Analizuoti atvejai puikiai atitinka šią statistiką, nes tarp nagrinėtų pacientų daugiau buvo moterų, amžius atitiko dažniausiai literatūroje pateikiamą rizikos grupę ir nagrinėtais atvejais buvo nuo 59 iki 77 metų, visi pacientai buvo baltaodžiai.

7. 7. 2. GRETUTINĖS BŪKLĖS

Kalcifilaksijos išsivystymui svarbu ir kitos gretutinės būklės – antsvoris, nutukimas, CD, hiperparatiroidizmas, vainikinių arterijų ir periferinių kraujagyslių ligos, gydymo dialize trukmė [31, 32, 36]. Menkai žinomi veikimo mechanizmai, kodėl šie rizikos veiksniai prisideda prie kalcifilaksijos, tačiau manoma, kad jie didina endotelio pažeidimo ir sumažėjusios kraujotakos tikimybę. Tokie kraujagysliniai sutrikimai skatina kraujo stazę, mikrotrombų susidarymą ir vidinio spindžio susiaurėjimą, lemiantį audinių išemiją, nekrozę ir išopėjimą [32]. ANZDATA registre pastebima dažniausia inkstų nepakankamumo priežastis – diabetinė inkstų liga (48,3 %), o iš viso 65,8 % pacientų, sergančių kalcifilaksija, serga CD [31]. Nėra duomenų apie tai, ar CD kontrolė ir trukmė turi įtakos kalcifilaksijos rizikai. Nutukimas yra proksimalinės kalcifilaksijos (apimančios liemenį, šlaunis, krūtinę ir kt.) rizikos veiksnys, nors priežastys, dėl kurių riebalinis audinys gali turėti įtakos, nėra visiškai aiškios. Fibroelastinės pertvaros, kurios pritvirtina odą prie kūno, yra odos arteriolių pagrindas. Esant nutukimui, kai poodinis sluoksnis išsiplečia dėl riebalinio audinio, šios pertvaros ir arteriolės patiria didesnę įtempimą, todėl dar labiau sumažėja kraujo pritekėjimas dializuojamų pacientų jau kalcifikuotose arteriolėse. Ar nutukimas yra distalinės kalcifilaksijos (pvz., dilbių, plaštakų, pėdų ir kt.) rizikos veiksnys, kol kas nežinoma [15]. Kitos su metaboliniu sindromu susijusios širdies ir kraujagyslių ligos, pvz., koronarinė liga arba prieširdžių virpėjimai, gydomi vitamino K antagonistais, ir arterinė hipertenzija taip pat yra svarbūs rizikos veiksniai [28]. Remiantis ANZDATA registro duomenimis nustatyta, jog pacientai, sergantys kalcifilaksija, dažniau sirgo vainikinių arterijų (51,4 %), smegenų kraujagyslių (17,7 %) ir periferinių kraujagyslių (37,2 %) ligomis. Taip pat pastebėta, jog kalcifilaksija sergantys pacientai dažniau sirgo ir lėtine plaučių liga (22,2 %) [31]. Daugumai kalcifilaksija sergančių pacientų tokios gretutinės ligos, kaip GSIL, kai ilgą laiką atliekamos HD, kalcio, fosfatų bei PTH kiekių sutrikimai, piktybiniai navikai, alkoholinė kepenų liga, hipoalbuminemija ir autoimuniniai sutrikimai, gali būti predisponuojantys veiksniai [10, 24, 32]. Hipoalbuminemija gali atsirasti dėl įvairių priežasčių, įskaitant netinkamą mitybą ir uždegimą, todėl uždegimo ir nepakankamos mitybos žymenys gali įspėti apie kalcifilaksijos riziką [15, 31]. Manoma, kad gali turėti įtakos ir autoimuninės ligos, nes kalcifilaksija pasireiškia pacientams, sergantiems sistetine raudonąja vilklige, antifosfolipidinių antikūnų sindromu, temporaliniu arteriitu ir reumatoidiniu artritu. Be to, autoimuninėms ligoms gydyti vartojamos priemonės, pvz., gliukokortikoidai (GKK), metotreksatas ir ultravioletiniai spinduliai, yra galimi kalcifilaksijos sukėlėjai. Infekcinis, autoimuninis ir alkoholinis hepatitai taip pat yra rizikos veiksniai. Manoma, kad kalcifilaksiją sergant kepenų ligomis sukelia uždegimas arba įgyta trombofilija dėl

baltymų C ar S trūkumo [15]. Pastebėta ir su lėtiniu uždegimu sietinų kalcifilaksijos atvejų. A. Byers ir kt. aprašo atvejį, kai atlikus kasos ir inksto transplantaciją iš mirusio donoro, kuris turėjo citomegalo virusą, praėjus maždaug 3 mėnesiams po transplantacijos recipientui pasireiškė pirmieji kalcifilaksijos simptomai, vėliau nustatyta padidėjęs citomegalo viruso lygis, CRB ir eritrocitų nusėdimo greitis, rodantys lėtinę uždegiminę būklę. Atlikus biopsiją ir mėginio von Kossa dažymą buvo nustatyta kalcifilaksija [38]. GSIL sergantiems asmenims dažniau pasireiškia kalcifilaksija, nes sutrikus inkstų funkcijai sutrinka kalcio bei fosfatų apykaita, todėl susidaro palankios sąlygos kraujagyslių kalcifikacijai [24]. Kitas rizikos veiksnys – hiperparatiroidizmas, nulemtas antrinio vitamino D trūkumo, sudaro palankias sąlygas kalcifilaksijai vystytis, nes sumažėjus vitamino D kiekiui, sumažėja kalcio pasisavinimas, dėl to padidėja PTH koncentracija, galiausiai fosfatų ir kalcio kiekis, o tai irgi skatina kraujagyslių kalcifikaciją [10]. Hiperkoaguliacinės būklės gali prisidėti prie ligos patogenezės, skatindamos kraujagyslių trombozę ir išemiją [24]. 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. Hiperkoaguliacija vertinama nevienareikšmiškai, prieštarigus duomenis pateikia tyrimas, kuriame palyginus 49 kalcifilaksijos pacientus ir 98 dializuojamus pacientus be šios komplikacijos, reikšmingo skirtumo, susijusio su C baltymo aktyvumu, S baltymo antigeno ar antitrombino III aktyvumu, nepastebėta. Be to, kalcifilaksija sergantiems pacientams nepastebėta trombų susidarymo venulėse, kuris dažnai pastebimas sergant trombofilinėmis ligomis [15, 29].

Nagrinėtuose atvejuose gretutinių būklių rizikos veiksniai atitiko dažniausiai pateikiamus literatūroje. Visiems pacientams diagnozuota hipertenzija, dviems – hiperparatiroidizmas, ŠKL, miokardo infarktas, prieširdžių virpėjimas. Vienam pacientui LIL sąlygojo inkstų vėžys, kitam – autoimuninė liga, antifosfolipidinis sindromas, kuris gydytas GKK. Tik po vieną iš analizuotų pacientų turėjo nustatytą hiperfosfatemiją, širdies nepakankamumą ar lėtinę kojų venų trombozę. Aprašyti pacientai turėjo ir kitų, bet rečiau pasitaikančių, gretutinių būklių.

7. 7. 3. LABORATORINIŲ TYRIMŲ RODIKLIAI

Kalcifilaksija sergantiems pacientams, būna kaulinio audinio mineralinių medžiagų ašies sutrikimų, dar vadinamų CKD-MBD. Tokie pacientai dažniausiai gydomi dialize. Laboratoriniai pakitimai, didinantys kalcifilaksijos išsivystymo riziką, apima hiperparatiroidizmą, hiperkalcemiją, hiperfosfatemiją, padidėjusį kalcio ir fosforo produktų kiekį, hipoalbuminemiją bei vitamino D apykaitos sutrikimus [14, 28, 32]. PTH koncentracija serume, mažesnė nei 100 pg/ml, gali rodyti adinaminę kaulų ligą, nepriklausomą kraujagyslių kalcifikacijos rizikos veiksnį [15]. Visi šie rodmenys negali būti laikomi tiksliais diagnostiniais žymenimis. S. Yousuf ir kt. atliktame tyrime pastebimi prieštaringi rezultatai. Hipokalcemija diagnozuota 41 % kalcifilaksijos pacientų ir tik vienam pacientui nustatyta hiperkalcemija. Priežastis, kodėl daugeliu atvejų aprašomas normalus

kalcio ir fosforo produktų kiekis, yra kalcifikacijos inhibitorių stoka, dėl kurios kalcis ir fosfatas greitai nusėda audiniuose. Todėl kalcio, fosfatų ir kalcio-fosforo produktų koncentracijos padidėjimo serume neabejotinai, tai reiškia, kad šie laboratoriniai parametrai gali būti klaidinantys kalcifikacijos rizikai įvertinti. Minėtame tyrime hipoalbuminemia nebuvo reikšminga, tačiau buvo nustatyta 21 % pacientų. Nei vienam pacientui nenustatytas padidėjęs kalcio-fosfato produkto kiekis ar kiti reikšmingi laboratoriniai nukrypimai [28].

Riziką didinančių laboratorinių tyrimų pakitimai, nustatyti šiame darbe analizuotuose atvejuose, visiems trimis pacientams buvo hiperparatiroidizmas ir hiperfosfatemija, dviems pacientams buvo sumažėjęs vitamino D kiekis, o vienam – hipoalbuminemia. Įdomu tai, kad nei vienam pacientui nepasireiškė ryški hiperkalcemija.

7. 7. 4. MEDIKAMENTAI

Tam tikri vaistai, pavyzdžiui, vitamino K antagonistai (varfarinas), GKK, kalcio pagrindo fosfatų surišikliai, aktyvuotas vitaminas D, geležies preparatai, kilpiniai diuretikai ir traumos, susijusios su poodinėmis insulino ar heparino injekcijomis, didina kalcifikacijos išsivystymo riziką [13, 15, 24, 28]. Skirtingų medikamentų veikimo mechanizmai, skatinantys kalcifikacijos vystymąsi, skiriasi. Insulino ar poodinių heparino injekcijų atveju rekomenduojama kaitalioti injekcijos vietas ir vengti traumuoti pažeidimo vietas [15]. Amerikoje atliktame tyrime pastebėta, jog tarp CD sirgusių asmenų, gaunančių tris ar daugiau insulino injekcijų, palyginus su tais, kurie insulino injekcijų negavo, rizika ateityje išsivystyti KUA buvo didesnė, tai rodo galimą dozės ir atsako ryšį [39]. Varfarinas, vitamino K antagonistas, dėl savo savybių slopinti nuo vitamino K priklausomų krešėjimo veiksnių karboksilinimą ir aktyvinimą jau daugelį metų vartojamas antikoaguliantas [15, 28]. Jis skatina HD gydomų pacientų kraujagyslių kalkėjimo procesus, slopindamas nuo vitamino K priklausomų baltymų, įskaitant osteokalciną ir matrikso Gla baltymus (pastarieji labai svarbūs siekiant išvengti kalcio nusėdimo arterijose ir yra endogeniniai kraujagyslių kalcifikacijos inhibitoriai), ir γ -gliutamilo karboksilinimą [11, 13, 15, 28]. Varfarinu gydomiems pacientams gali nepavykti slopinti kraujagyslių kalcifikacijos dėl sumažėjusio šių baltymų aktyvių formų kiekio, tai atitinkamai didina kraujagyslių kalcifikacijos ir osteoporozinių lūžių riziką [11, 15]. Vokietijos registro duomenų tyrimas parodė, kad 52 % pacientų, sergančių KUA, vartojo vitamino K antagonistus iki kalcifikacijos diagnozės [11, 21]. GKK taip pat siejami su kalcifikacija. Iš dalies šis ryšys gali būti paaiškinamas autoimuninėmis ar uždegiminėmis ligomis, kurios gydomos GKK, tačiau ir patys autoimuniniai sutrikimai, gali būti kalcifikacijos rizikos veiksniais [21]. Be to, GKK gali daryti poveikį kaulų metabolizmui, kurio pasekmė – padidėjęs kraujagyslių pažeidimas ir kalcifikacija [38].

Ureminės ir neureminės kilmės kalcifikacijos rizikos veiksniai gali skirtis. S. Yousuf ir kt. atliktame vieno dermatologijos centro tyrime pastebėta, jog dažniausia gretutinė liga abiem atvejais yra arterinė hipertenzija, nežymiai dažnesnė KUA atvejais. Dažniau KUA atveju pastebima ir

prieširdžių virpėjimas, hiperparatiroidizmas ir nutukimas. NUK atveju dažniau nustatoma 2 tipo CD. 58 % KUA pacientų buvo gydomi vitamino K antagonistais ir tik 10 % NUK, be to, jiems nenustatyta reikšmingo ryšio tarp šių vaistų vartojimo ir NUK. Tačiau 29 % NUK pacientų vartojo acetilsalicilo rūgštį, o KUA pacientams toks gydymas nebuvo taikytas. Minėtame tyrime 29 % KUA ir 15 % NUK pacientų diagnozės nustatymo metu sistemiškai gydyti GKK. Dar ryškesnis skirtumas nustatytas tarp kilpinių diuretikų vartojimo – 68 % KUA pacientų ir tik 30 % NUK pacientų buvo gydomi šios grupės vaistais kalcifilaksijos išsivystymo metu. Nėra mokslinių duomenų, aiškinančių tikslų kilpinių diuretikų ir kalcifilaksijos ryšį. Nei vienas NUK pacientas iki ligos pradžios nevartojo fosfatų surišiklių ar cinakalceto, o 18 % KUA pacientų buvo gydomi cinakalcetu [28]. N. Alyousef ir kt. aprašytame tyrime pastebimi NUK rizikos veiksniai buvo panašūs bei apėmė piktybinius navikus, alkoholinę kepenų ligą, autoimuninius sutrikimus ir GKK vartojimą [14]. Pastebėti ir su mažesniu kalcifilaksijos dažniu siejami veiksniai: funkcionuojantis persodintas inkstas, PIT taikymas nuo 1 iki <10 metų, palyginus su mažiau nei 1 metais [31]. Apibendrinti riziką didinantys faktoriai pateikti 6 lentelėje.

Analizuotuose klinikiniuose atvejuose galima pastebėti, jog pacientai vartojo kai kuriuos, kalcifilaksijos išsivystymo riziką didinančius medikamentus, pvz., intraveninę geležį, kalcio pagrindo fosfatų surišiklius, varfariną, GKK (metilprednizoloną) ar kilpinį diuretiką.

6 Lentelė. Kalcifilaksijos rizikos veiksnių apibendrinimas

Nemodifikuojami rizikos veiksniai	Modifikuojami rizikos veiksniai
Moteriška lytis	Nutukimas, antsvoris
	Lėtinis uždegimas
	Lėtinė inkstų liga, galutinės stadijos inkstų liga
Vyresnis amžius (ypač 55-64 m.)	Vitamino D apykaitos sutrikimai
	CKD-MBD
	Vaistai: varfarinas, GKK, metotreksatas, kalcio pagrindo fosfatų surišikliai, aktyvuotas vit. D, geležies preparatai, kilpiniai diuretikai
Hemodializės atlikimo laikotarpis (ypač ilgesnis nei 6-7 m.)	Laboratoriniai rodikliai: hiperkalcemija, hiperfosfatemija, padidėjęs kalcio ir fosforo produktų kiekis, hipoalbuminemija
	Traumos, susijusios su poodinėmis insulino ar heparino injekcijomis
Europietiška, kaukazietiška ar maorių etninė kilmė	Infekcinis, autoimuninis ir alkoholinis hepatitas, alkoholinė kepenų liga
	CD
	Hiperparatiroidizmas
	Ultravioletiniai spinduliai
Baltaodžiai	Piktybiniai navikai
	Hiperkoaguliacinė būklė
	Lėtinė plaučių liga

6 Lentelė. Kalcifilaksijos rizikos veiksnių apibendrinimas (tęsinys)

Nemodifikuojami rizikos veiksniai	Modifikuojami rizikos veiksniai
Paveldimos ir įgytos trombofilinės ligos	Su medžiagų apykaitos sutrikimais susijusios širdies ir kraujagyslių ligos (koronarinė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, gydomi vitamino K antagonistais, arterinė hipertenzija)
	Periferinių kraujagyslių ligos
	Autoimuniniai sutrikimai (sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas ir antifosfolipidinių antikūnų sindromas)

7. 8. KALCIFILAKSIJOS GYDYMO GALIMYBĖS

Kalcifilaksijos gydymas yra sudėtingas procesas, į kurį įtraukiama įvairių specialybių gydytojų komanda. Pagrindiniai gydymo tikslai – skausmo kontrolė, infekcijų (žaidų ir sisteminių) profilaktika, žaizdos gijimas ir užsitraukimas, galiausiai – išgyvenamumas [26]. Nors nėra žinoma, kaip išgydyti kalcifilaksiją, 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 bei šalinti kitus varginančius simptomus [14, 24, 31]. Deja, dažnai šių priemonių nepakanka ir daugelis pacientų galiausiai pasiduoda progresuojančiai ligai [31]. Į gydymo procesą svarbu įtraukti gydytojus nefrologus, dermatologus, patologus, hematologus, infektologus, dietologus, nudegimų ir plastinės chirurgijos bei skausmo valdymo specialistus, paliatyvosios slaugos darbuotojus ar kitų specialybių gydytojus, atitinkamai pagal konkrečią situaciją [11, 24].

Kartais pacientams dėl kitų gretutinių būklių reikalingas gydymas antikoagulantais. Jau aptartas rizikos veiksnys yra vieno jų, varfarino, vartojimas. Sprendimas kalcifilaksija sergančius pacientus gydyti varfarinu turi būti kruopščiai apsvaistytas, atsižvelgiant į su vartojimu susijusią riziką ir naudą [24]. Rekomenduojama, kai tik įmanoma, vietoje vitamino K antagonistų (varfarino) vartoti tiesioginius geriamuosius antikoagulantus, įskaitant Xa faktoriaus inhibitorius, labiausiai rekomenduojamas – apiksabanas, taip pat siūlomas nefrakciuonotas heparinas [28, 40]. Pacientams, kurie varfariną vartoja dėl hiperkoaguliacijos sutrikimo, autoimuninių ligų (pvz., antifosfolipidinio sindromo) arba dėl mechaninio širdies vožtuvo protezo, rekomenduojamas mažos molekulinės masės heparinas [21]. Aprašoma atvejų, kai NUK pacientams pradėtas gydymas acetilsalicilo rūgštimi po 300 mg per parą ir stebėta 67 % pacientų odos pažeidimų regresija, o likusiems 33 % pasiekta visiška odos išopėjimų remisija [28].

Svarbus gydymo metodas yra dializės optimizavimas. Pacientams, sergantiems kalcifilaksija ir dializuojamiems, dializės skyrimas reguliuojamas taip, kad būtų pasiekti „Nacionalinio inkstų fondo ir inkstų ligų išiečių kokybės iniciatyvos“ dializės adekvatumo tikslai. Tam reikia pailginti HD trukmę

ir/ar dažnumą pacientams, kuriems, nepaisant mitybos apribojimų ir medikamentų, išlieka atspari hiperfosfatemija. Pacientų, kuriems atliekama PD, gydymas įprastai nekeičiamas į HD, išskyrus, kai PD neefektyvi [21].

Vienas perspektyviausių kalcifilaksijos gydymo metodų – natrio tiosulfatas. Jis dažnai vartojamas ne pagal nustatytą paskirtį [26]. Nors šis vaistas nėra registruotas kalcifilaksijos gydymui, tačiau dėl galimų kalcio chelatavimo ir antioksidacinių savybių laikomas perspektyvia terapine priemone [32]. Jis gali chelatizuoti kalcio druskas, sudarydamas geriau tirpstantį junginį (kalcio tiosulfatą), dėl antioksidacinių savybių mažina reaktyviųjų deguonies junginių kiekį ir apsaugo nuo jų bei uždegimo mediatorių susidarymo. Natrio tiosulfatas gali skatinti endotelio azoto oksido susidarymą, tai lemia kraujagyslių išsiplėtimą, gerina kraujotaką ir sumažina išemiją [13, 19]. Kadangi kalcio nuosėdos, palyginti su kitomis kalcio druskomis, pasižymi didesniu tirpumu, jos lengviau pašalinamos iš organizmo, taip skatindamos kalcio pertekliaus pašalinimą iš pažeistų kraujagyslių [28]. Pacientų, vartojančių natrio tiosulfatą, būklė pagerėja – sumažėja skausmas ir sustoja odos pažeidimų progresavimas, mažėja minkštųjų audinių kalcifikaciją bei sumažėja mirštamumas [14]. Nėra nustatyta tikslių gairių, kaip naudoti natrio tiosulfatą. Pacientams, kuriems HD atliekama 3 kartus per savaitę, rekomenduojama intraveninį natrio tiosulfatą, kurio dozės svyruoja nuo 12,5 g (pacientams, kurie sveria mažiau nei 60 kg) iki 25 g, sumaišytą su 100 ml 0,9 % natrio chlorido tirpalu, suleisti per kiekvieno HD seanso paskutines 30-60 minučių [15, 41]. Jei atliekama PD, vaistas suleidžiamas į/v per 60 minučių tris kartus per savaitę. Jei negalima prieiga į/v, tuomet galimas vaisto suleidimas intraperitoniškai. Pradinė intraperitoninė dozė yra 25 g tris kartus per savaitę, skiriama per ilgiausią PD laiką (t. y. per naktį, kai atliekama nuolatinė ambulatorinė PD, arba dieną, kai atliekama automatinė PD) [21]. Pacientams, kuriems netaikoma dializė (normali inkstų funkcija arba nežymiai sumažėjęs GFG), skiriama 25 g 3 kartus per savaitę [41]. Geriamasis natrio tiosulfatas taip pat slopina kalcifilaksiją, nors gali būti prastai įsisavinamas. Be to, kalcifilaksijos pakitimus padeda šalinti ir tiesiai į žaizdą leidžiamas natrio tiosulfatas [15, 40]. Optimali vaisto dozė nenustatyta. Kadangi natrio tiosulfatą šalina inkstai, dozę galima koreguoti atsižvelgiant į apskaičiuotą GFG ir nepageidaujamą poveikį. Nors nėra aišku, kokia yra optimali gydymo natrio tiosulfatu trukmė, jį siūloma tęsti tol, kol simptomai visiškai išnyks [41]. Masačusetse atliktas tyrimas rodo, kad skausmas pagerėja per 1-2 savaites nuo natrio tiosulfato vartojimo pradžios, tai svarbus ilgalaikio atsako rodiklis. Šiame tyrime daugiau kaip 70 % pacientų kalcifilaksija pagerėjo (išnyko arba palengvėjo) [15]. Pradedant gydymą natrio tiosulfatu, pacientai turėtų būti stebimi dėl nepageidaujamų reakcijų, pvz., metabolinės acidozės, pykinimo, vėmimo, tūrio perkrovos ir hipotenzijos. Dėl šių šalutinių poveikių kartais reikia keisti dozę arba nutraukti gydymą, o dėl cheminio peritonito pavojaus reikėtų atidžiai stebėti natrio tiosulfato vartojimą intraperitoniškai [15, 28]. Atlikus 14 pacientų tyrimą paaiškėjo, kad rezultatams gali įtakos turėti keli veiksniai: ankstyva intervencija arba didesnė bendra natrio tiosulfato dozė gali

būti veiksmingesnė, bet blogiau toleruojama, o labiau nutukę pacientai ir tie, kuriems ilgą laiką taikoma PIT, gali pasiekti prastesnių rezultatų [40]. Nors šis preparatas plačiai naudojamas, jo veiksmingumas dar turi būti įrodytas tolimesniais tyrimais [28].

Ligos progresavimą lėtina kalcio, fosforo ir vitamino D kiekio mažinimas mityboje, ne kalcio fosfatų surišikliai (siektinas fosforo kiekis serume $<1,77$ mmol/l) ir dializės klirenso optimizavimas [36]. Būtina vengti hiperkalcemijos, nes ji gali sustiprinti simptomus ir pagreitinti ligos procesą, todėl rekomenduojama vengti kalcio papildų ir didelio kalcio kiekio dializate [15, 24]. Kalcio papildus ir kalcio pagrindu pagamintus fosfatų surišiklius galima pakeisti ne kalcio pagrindu pagamintais alternatyviais preparatais [24]. Q. 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 GSIL pacientams sukelti mažiau hiperkalcemijos ir hiperfosfatemijos epizodų, palyginti su kalcio turinčiais surišikliais [11]. Kalcimimetikai (pvz., cinakalceto hidrochloridas) gali būti naudingi esant hiperparatiroidizmui. Šie preparatai padidina prieskydinės liaukos kalcio receptorių jautrumą kalciui, todėl sumažėja PTH sekrecija. Įrodyta, kad kalcimimetikai veiksmingai mažina PTH, kalcio ir fosfatų kiekius [19, 40]. 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 [24]. Cinakalceto vartojimas sergant kalcifilaksija, kaip rodo daugelis atvejų, pagreitina ir žaizdų gijimą [19]. Cinakalceto hidrochlorido terapijos vertinimo, siekiant sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimus (angl. *Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events*, EVOLVE), perspektyviajame randomizuotame tyrime buvo tiriamas cinakalceto poveikis širdies ir kraujagyslių komplikacijoms, susijusioms su kraujagyslių kalcifikacija, pacientams, kuriems atliekamos nuolatinės HD ir kurie serga antriniu hiperparatiroidizmu. EVOLVE duomenų analizė parodė, kad vartojant cinakalcetą kalcifilaksijos rizika buvo 75 % mažesnė. Tai rodo, kad kalcifilaksijos rizika gali būti mažesnė, kai sumažėja kraujagyslių kalcifikacija, tačiau neaišku, ar gydymas cinakalcetu jau diagnozavus kalcifilaksiją keičia ligos eigą [26]. Etelkalcetidas – naujas intraveninis kalcimimetinis preparatas, netirtas kalcifilaksijos atvejais, tačiau gali būti tinkama alternatyva pacientams, netoleruojantiems cinakalceto [20]. Chirurginė paratiroidektomija atliekama tik sergantiems hiperparatiroidizmu ir esant prastam atsakui į medikamentinį gydymą, atsižvelgiant į galimas chirurginės žaizdos infekcijos, „alkanų kaulų“ sindromo ir adinaminės kaulų ligos rizikas [15, 22]. Visais kalcifilaksijos atvejais reikia vengti per didelio PTH slopinimo, ypač mažesnio nei 100 ng/ml [15]. Keli atvejai patvirtino, kad bifosfonatų, ypač pamidronato, infuzijos į/v yra veiksmingas GSIL pacientų gydymo būdas [28]. Bifosfonatai (pvz., pamidronatas ir etridronatas) didina osteoprotegerino gamybą ir slopina arterijų kalcifikaciją [40]. Be to, jį vartojant pastebėta mažesnė kalcifilaksijos pažeistos srities amputacijos tikimybė [21].

Nevienareikšmiškai vertinamas gydymo metodas – gliukokortikoidai. Aprašytas krūties kalcifilakcijos atvejis, sėkmingai gydytas geriamuoju prednizolonu. GKK, slopindami osteoklastų aktyvumą, mažindami kalcio absorbciją žarnyne ir didindami kalcio išsiskyrimą inkstuose, mažina kalcio kiekį serume. Aprašytu atveju stebėtas staigus atsakas buvo susijęs su priešūždegiminėmis ir kalcio kiekį mažinančiomis GKK savybėmis [13]. Šių medikamentų nauda kalcifilaksijos gydymui vertinama skirtingai. N. Alyousef ir kt. pabrėžia, kad GKK vartojimas neduoda jokios naudos ir gali net pabloginti kalcifilaksijos eigą [14].

Randomizuotame, dvigubai aklame, trečios fazės, placebo kontroliuojamame tyrime CALCIPHYX nagrinėtas mažiau žinomas vaistas – heksanatrio fitatas. Šis vaistas buvo sukurtas kaip į/v vartojamas kraujagyslių kalcifikacijos inhibitorius, prisijungiantis kraujagyslėse prie kalcio hidroksiapatito kristalų, sukeliančių medialinę kalcifikaciją, ir stabdantis tolimesnį jų susidarymą bei augimą [26, 40]. Vaistas su hidroksiapatitu susijungia greitai (per kelias minutes) ir išlieka kelias dienas, todėl heksanatrio fitatas HD metu gali būti skiriamas 3 kartus per savaitę ir reikšmingai sumažina hidroksiapatito kristalizaciją. Minėtame CALCIPHYX tyrime dalyviams atsitiktine tvarka santykiu 1:1 HD seansų metu buvo paskirta heksanatrio fitato į/v 7 mg/kg arba atitinkamai placebo. Dėl nepageidaujamų reiškinių, atsiradusių gydymo metu, gydymą nutraukė mažiau pacientų heksanatrio fitato grupėje (5 %) nei placebo (18 %). Su kalcifilaksija susijusių infekcijų (3 %, palyginti su 21 %), hospitalizacijų (5 %, palyginti su 33 %) ir mirčių (3 %, palyginti su 15 %) buvo atitinkamai mažiau tarp tų pacientų, kuriems buvo paskirtas heksanatrio fitatas nei placebo. Teigiamą heksanatrio fitato efektą atskleidžia ir kitas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 274 nuolatinę HD atliekantys pacientai, kuriems iš pradžių pasireiškė vainikinių arterijų kalcifikacija (nebuvo kalcifilaksijos). Heksanatrio fitatas, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino vainikinių arterijų ir aortos vožtuvo kalcifikacijos progresavimą, buvo saugus ir gerai toleruojamas [26].

Labai svarbi kalcifilaksija sergančių pacientų priežiūros ir gydymo dalis, siekiant pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, yra žaizdų priežiūra bei skausmo malšinimas [32]. Gydymui atsparių žaizdų priežiūra apima sepsio kontrolę, bendrą žaizdų priežiūrą ir valymą, paratiroidektomiją, bifosfonatus arba hiperbarinę deguonies terapiją (HBO₂) ir skausmo malšinimą [10, 36]. 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. Žaizdas prižiūrinti komanda turėtų dalyvauti parenkant tvarsčius, rekomenduojant chemines žaizdų šalinimo priemones, tvarsčių keitimo dažnumą ir neigiamo slėgio žaizdų terapiją. Chirurginis žaizdų sutvarkymas turėtų būti svarstomas atsižvelgiant į konkretų atvejį. Chirurginio žaizdos išvalymo tikslas – pašalinti negyvybingus audinius (nepažeidžiant gretimų sveikų audinių), kad žaizda lengviau gytų. Chirurginis kalcifilaksijos sukeltų neinfekuotų nekrozinų

židinių šalinimas dažnai priklauso nuo įtrauktų audinių kiekio. Dideli nekroziniai plotai gali neužgyti naudojant konservatyvų gydymą ir kelti didesnę infekcijos riziką. Atlikus retrospektyvią Mayo klinikos kalcifilaksijos atvejų analizę, nustatyta, kad pacientų, kuriems buvo atliktas chirurginis žaizdos valymas, išgyvenamumas per vienerius metus buvo 61,6 %, palyginti su 27,4 % pacientų, kuriems tai nebuvo atlikta, tačiau pacientai nebuvo lyginami pagal ligos sunkumą ar sisteminės ligas. Kartu su žaizdų šalinimu gali būti taikoma neigiamo slėgio žaizdų terapija, siekiant palengvinti sveiko granuliacinio sluoksnio formavimąsi, kuris vėliau gali būti uždenktas dalinio storio odos transplantatu [15]. 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 [42]. Kitas panašus gydymo metodas, taikomas, kad palengvintų nepasiduodančių kalcifilaksinių opų gijimą – HBO₂, siūlomas kaip antro pasirinkimo metodas [15]. Hiperbarinis deguonis naudojamas kaip ypatingas fizikinis reiškinys, kai slėgis keičia deguonies įsisavinimą ir pasiskirstymą organizme [42]. Fiziologiniu požiūriu HBO₂ padeda šalinti kalcifilaksijai būdingą dėl smulkiųjų kraujagyslių pažeidimo atsiradusią audinių hipoksiją, padidindama kraujotakoje esančio deguonies kiekį, pasiekiantį hipoksines žaizdas, o tai skatina kolageno formavimąsi ir stimuliuoja angiogenezę. Retrospektyviajame HBO₂ terapijos, skirtos kalcifilaksijai gydyti, tyrime pastebėta, jog 58 % HBO₂ terapija gydytų pacientų būklė pagerėjo, o 32 % visiškai užgijo žaizdos [43]. Nepaisant to, kad HBO₂ yra naudingas, mažai rizikos sukeliantis gydymas, jo pasirinkimą riboja tokie veiksniai, kaip klaustrofobija, gydymo prieinamumas ir terapijos taikymo kaina [15, 43].

Skausmo malšinimas yra vienas sudėtingiausių kalcifilaksijos gydymo aspektų. Daugumos pacientų gyvenimo kokybė yra prasta dėl nepakeliamo skausmo, kuris dažnai atsparus įprastiniams analgetikams [20]. Kalcifilaksijos sukeltam skausmui malšinti dažnai prireikia narkotinių analgetikų. Fentanilis gali būti pasirenkamas vietoje morfino, kad būtų sumažinta su morfinu susijusi galima hipotenzija. Dializuojamiems pacientams reikėtų vengti morfino, kodeino ir hidrokodono dėl neurotoksinių metabolitų kaupimosi. Oksikodonas ir hidromorfonas gali būti skiriami pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, tačiau juos reikia atidžiai stebėti dėl šalutinio poveikio. Daugiamodalinė analgezija, derinant opioidus su neopioidinėmis pagalbinėmis medžiagomis, pvz., neuropatinėmis medžiagomis ir ketaminu, gali pagerinti simptominių kalcifilaksijos gydymą. NVNU vartojimas gali būti ribojamas esant sutrikusiai inkstų funkcijai. Tikslī skausmo etiologija neaiški, manoma, kad jis yra išeminės kilmės, tačiau gali būti ir neuropatinis komponentas, susijęs su nervų uždegimu. Dėl skausmo stiprumo ir sudėtingumo, gydant šios populiacijos pacientus skausmo medicinos ir paliatyviosios slaugos komandoms tenka itin svarbus vaidmuo [15].

Antibiotikai sergant kalcifilaksija įprastai neskiriami, tačiau rekomenduojama nedelsti jų skyrimo ir atsižvelgti į klinikinę pažeidimų išvaizdą bei lydinčius sisteminius simptomus. Antibiotikai privalo

būti skirti pastebėjus žaizdos infekcijos požymių [28]. Empirinis gydymas antibiotikais turėtų apimti vaistus, veikiančius prieš streptokokus, meticilinui atsparų *Staphylococcus aureus*, aerobines gramteigiamas bakterijas ir anaerobus [21]. Kita sritis, kurios derėtų nepamiršti – mitybos priežiūra. Rekomenduojama spręsti dažnai pasireiškiančias šiems pacientams mitybos, energijos ir baltymų nepakankamumo problemas. Jei pacientai negali patys pagerinti mitybos – apsvarstyti maitinimą per skrandžio zondą arba parenteriniu būdu. Kol kas trūksta įrodymų, patvirtinančių šių intervencijų naudą [15]. Yra pranešimų, rodančių, kad po inkstų transplantacijos pacientams, sergantiems GSIL, kalcifilaksiniai pažeidimai pagerėjo arba visai išnyko. Tačiau kalcifilaksija gali išsivystyti ir po transplantacijos, nepaisant to, kad po jos uremija praeina, pacientams dėl kitų rizikos veiksnių, tokių kaip uždegimas, imunosupresija ir kalcifikacijos inhibitorių trūkumas, gali progresuoti kraujagyslių kalcifikacija. Be to, imunosupresiniai vaistai gali padidinti odos pažeidimų infekcijos riziką [20].

Duomenų apie neureminės kalcifilaksijos gydymą yra mažai. Aprašytas sėkmingas NUK gydymas i/v ir į žaizdos vidų leistu natrio tiosulfatu ir bifosfonatu. Masačusetso ligoninėje pacientai, sergantys NUK, gydomi i/v 12,5 g arba 25 g natrio tiosulfatu, skiriamu 4-5 dienas per savaitę atskirai arba kartu su kas savaitę skiriamu į pažeidimo vietą leidžiamu natrio tiosulfatu. M. M. Holtsche ir kt. aprašė atvejį, kai pacientui, kuriam NUK nustatyta praėjus daugiau nei 7 savaitėms nuo žaizdų pasireiškimo, pradėjus gydymą natrio tiosulfatu intraveniškai ir tiesiai į žaizdą, pažeidimas visiškai užgijo per 7 mėnesius. Optimali gydymo trukmė išlieka neaiški [15, 44].

Taigi tikslaus kalcifilaksijos gydymo nėra, todėl dažniausiai taikomas palaikomasis ar eksperimentinis ligos gydymas. Gydymo metu pacientas ir gydytojas, atsižvelgdami į klinikinę būklę, gretutines ligas ir paciento pageidavimus, priima bendrą strategiją [10]. Žinant, kad kalcifilaksinės kraujagyslių kalcifikacijos apima kraujagyslės spindį ratu, galima daryti prielaidą, kad kraujagyslių plečiančių vaistų terapija gali būti mažiau efektyvi nei tos, kuriose naudojami kalcį tirpdantys preparatai. Todėl vaistai, veikiantys kalcio ir fosfatų precipitaciją, pvz., natrio tiosulfatas, bifosfonatai ir vitamino K papildai, gali būti tinkamesnis ir racionalesnis gydymo metodas [37].

Šiame darbe nagrinėtuose atvejuose, siekiant palaikyti mažesnę kalcio bei fosfatų kiekį, daliai pacientų buvo nutrauktas kalcio turinčių preparatų ir kalcio pagrindo fosfato surišiklių, pvz., kalcio karbonato, kalcio acetato su magnio subkarbonatu, alfa-kalcidolio, kalcio polistirensulfonato, skyrimas. Visiems pacientams reguliariai atliktos HD, taikyta baltymais praturtinta dieta. Net dviems pacientams pradėtas gydymas natrio tiosulfatu, jį skiriant pagal literatūroje pateiktas rekomendacijas. Prižiūrint žaizdas buvo atliekami perrišimai, dezinfekuojant betadino ar octenisepto tirpalais, arba juos keičiant kas antrą dieną. Sausos odos vietos teptos emolientais. Antrojo atvejo pacientei kartą atlikta dalinė žaizdos nekrectomija. Skausmo malšinimo poreikis buvo individualus. Antrojo atvejo pacientei skausmas progresavo ligos eigoje, todėl gydymas buvo dažniau koreguojamas ir skirta: ibuprofenas, kurio efektas buvo trumpalaikis, tuomet nakčiai i/r leista ketanovo, vėliau jis keistas

gabapentino kapsulėmis, skausmui progresuojant pridėtas tramadolis. Net toks nuskausminimas buvo nepakankamas. Skausmo dinamikai išliekant neigiamai, tramadolis skirtas tabletėmis 2-3 k./d., galiausiai pridėta morfino. Priešingai – pirmojo ir trečiojo atvejų pacientams nuskausminimas buvo paprastesnis ir užteko paracetamolio, ibuprofeno tablečių ar vienkartinės dozės ketorolako. Nors gydymas antibiotikais nėra privalomas kalcifilaksijos pacientams, analizuotuose atvejuose visiems pacientams prireikė antibiotikoterapijos dėl kalcifilaksinių žaizdų infekcijų, o dažniausiai skiriamas antibakterinis preparatas buvo amoksiklavas, taip pat skirta ir oksacilinas, tazocinas, tianamas, kolistinas ar cefepimas. Žaizdose nustačius grybelines infekcijas skirtas flukonazolis, vankomicinas ar nistatinas. Antrasis atvejis parodo ir kokių skirtingų sričių specialistų prireikia ligos valdymui, nes pacientei buvo reikalinga net ir medicinos psichologo pagalba.

7. 9. KALCIFILAKSIJOS DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Kalcifilaksija neretai atpažįstama tik pažengusioje ligos stadijoje, o tokį vėlyvą jos nustatymą gali lemti paini šios ligos diferencinė diagnostika, mat kalcifilaksijos simptomai nėra specifiniai ir gali imituoti kitų panašių ligų požymius. Kalcifilaksijos diferencinė diagnostika apima ne vieną ligą, tačiau dažniausiai diferencijuojama su: antifosfolipidiniu sindromu, su varfarinu susijusia odos nekroze, cholesterio embolizacija, vaskulitu, celiulitu, diabetine opa, aterosklerozine kraujagyslių liga, obliteruojančiu tromboangiitu ar endarteriitu, traumine opa, distrofine kalcifikacija, *pyoderma gangrenosum*, stazinėmis opomis, neuropatinėmis opomis, krio fibrinogenemija, infekcijomis, dermatologinėmis ligomis, piktybiniais navikais, oksalatų vaskulopatija, rečiau su *purpura fulminans*, Martorell hipertenzine išemine opa, o ankstyvose stadijose su nefrogenine sisteminė fibroze [15, 20 – 22, 45]. Tai tik dalis kalcifilaksijos diferencinės diagnostikos pavyzdžių, reti ir lėčiau progresuojantys sutrikimai dar labiau praplečia kalcifilaksijos diferencinės diagnostikos spektrą ir apsunkina tikslios diagnozės greitą nustatymą. Anamnezė, fizinės apžiūros duomenys, laboratoriniai tyrimai ir histologinis įvertinimas gali padėti atskirti kalcifilaksiją nuo kitų ligų [20]. Daugumoje į kalcifilaksiją panašių pažeidimų odos biopsijos metu kraujagyslių kalcifikacijos požymių nerandama, o anamnezėje nėra žinomų inkstų ligų [45]. Pacientams, sergantiems kalcifilaksija, paprastai nebūna vaskulito požymių, o priešingai nei ateroskleroze sergantiems pacientams, jiems būdingi nepažeisti periferiniai pulsai, abipusė nekrozė ir dažnesnis viršutinės galūnės pažeidimas [21].

Pirmajame nagrinėtame atvejuje kalcifilaksija buvo diferencijuojama nuo vaskulito ir mazginio niežulio, antruoju atveju kalcifilaksija diferencijuota nuo alerginio dermatito su antrine infekcija, antrinio pažeidimo dėl išplitusios AA tipo amiloidozės ir išeminio pažeidimo dėl lėtinio kojų kraujagyslių pažeidimo. Paskutiniuoju atveju kalcifilaksiją bandyta atskirti nuo trombozės, celiulito, flegmonos, neaiškios kilmės ir hemoraginio bėrimų.

7. 10. KALCIFILAKSIJOS PREVENCIJA

Kalcifilaksijos klinikiniai ypatumai, žinių trūkumas tiek specialistams, tiek pacientams apsunkina kalcifilaksijos ankstyvą nustatymą. Pacientai, kuriems dar nepasireiškė kalcifilaksija, tačiau anamnezėje jau nustatyta progresuojanti GSIL su elektrolitų kiekio pokyčiais ir nutukimu ar kitais rizikos veiksniais, turėtų būti konsultuojami dėl galimų gyvenimo būdo pokyčių, informuojami apie atsargumą vartojant papildus, kurie gali sukelti hiperkalcemiją, ir vartojamų medikamentų suderinamumus bei įspėjamuosius ligos progresavimo požymius, o visa tai padėtų užkirsti kelią galimam kalcifilaksijos atsiradimui [10, 32]. Vartojant antikoaguliantus svarbu atsižvelgti į galimą varfarino keitimą kitu medikamentu, pvz., apiksabanu [28]. Susipažinę su netipiniais klinikiniais kalcifilaksijos požymiais, laikydamiesi tinkamos kasdienės žaizdų priežiūros ir suprasdami būtinas mitybos ir vaistų vartojimo atsargumo priemones, pacientai ir jų šeimos nariai gali prisidėti prie ankstyvo diagnozės nustatymo ir veiksmingo odos žaizdų gydymo. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojams, ypač ne nefrologams, reikėtų stiprinti žinias apie kalcifilaksiją, galimą jos profilaktiką ir ankstyvųjų klinikinių požymių atpažinimą [11]. Ankstyva diagnozė yra labai svarbi siekiant padidinti išgyjimo tikimybę ir pagerinti ligos baigtį. Labai svarbios ankstyvosios kalcifilaksijos diagnostikos strategijos apima dėmesį netipiniams odos pažeidimams, naujų radiologinių technologijų panaudojimą ir laiku atliekamus patologinius odos biopsijų tyrimus. Ankstyvą kalcifilaksijos simptomų pastebėjimui ir rizikos grupėje esančių pacientų identifikavimo procesui palengvinti Pietryčių universiteto Nefrologijos institutas sukūrė „Zhong Da diagnostikos metodą“, skirstantį dializuojamus pacientus, kuriems kliniškai įtariama kalcifilaksija, į „įtariamą diagnozę“, „klinikinę diagnozę“ ir „patvirtintą diagnozę“. Tyrime, kuriame naudotas „Zhong Da“ diagnostikos metodas, ankstyvosios diagnostikos rodiklis siekė 29,4 %. Pacientų, kuriems buvo anksti diagnozuota kalcifilaksija ir taikytas kompleksinis gydymas natrio tiosulfatu, išgyvenumas buvo geresnis: po devynių mėnesių išgyveno 87,1 % pacientų, palyginti su ankstesniais duomenimis, pagal kuriuos vienerių metų mirštamumas siekė 45-80 % [24]. Tai dar kartą įrodo ankstyvos diagnostikos ir greitos gydymo pradžios būtinybę kalcifilaksija sergantiems pacientams.

Šiame darbe aptartų atvejų metu diagnozės nustatymą apsunkino kitų specialybių gydytojų neįtarimas, jog odos pokyčiai gali būti susiję su kalcifilaksija ir dėl to skirtas gydymas nuo kitų ligų, pvz., nuo alerginio dermatito ar flegmonos. Vis dėlto kalcifilaksija pradėta įtarti gan greitai. Greičiausiai kalcifilaksija įtarta antrajai pacientei – per 5 dienas nuo skundų išsakymo, o likusiems pacientams per 1-1,5 mėn. Antrosios pacientės gydymo eigą apsunkino atsisakymas atlikti scintigrafijos tyrimą, kuris galėjo palengvinti ir pagreitinti ligos diagnostiką, taip greičiau pradedant tinkamą gydymą. Ankščiau nustatyta kalcifilaksija ir jos mastas galėjo lemti ir kitokią ligos išeitį.

7. 11. KALCIFILAKSIJOS PROGNOZĖ

Kalcifilaksijos prognozė, nepaisant visų diagnostikos ir gydymo metodų, išlieka bloga [32]. Kalcifilaksija yra susijusi su dideliu sergamumu ir mirštamumu, ypač pacientams, sergantiems GSIL [24]. Pacientų, sergančių kalcifilaksija, mirštamumas yra 2,5-3 kartus didesnis nei šios būklės neturinčių HD pacientų, o pirmaisiais metais po ligos diagnozės pacientų mirštamumas nuo kalcifilaksijos siekia 45-80 % GSIL pacientų, nesergančių GSIL vienerių metų mirštamumas mažesnis – 25-45 %, todėl labai svarbu laiku nustatyti diagnozę ir imtis intervencijos [30, 32, 43]. Analizuotuose klinikiniuose atvejuose šie aspektai puikiai atsispindi, nes visi pacientai buvo gydomi HD, sirgo GSIL, o nuo kalcifilaksijos įtarimo iki pacientų mirties praėjo mažiau nei 12 mėnesių.

Su kalcifilaksija susijęs mirštamumas yra itin didelis dėl tokių komplikacijų kaip sepsis, organų nepakankamumas, šalutinis gydymo poveikis ir gydymo nutraukimas dėl nekontroliuojamos ligos naštos [31, 32]. Jei pasireiškia opos, sepsis yra pagrindinė mirties priežastis, o vienerių metų mirštamumas nuo odos infekcijos ir sepsio siekia 60-80 %, būtent išopėję pažeidimai yra susiję su didesniu mirštamumu, palyginus su neišopėjusiais pažeidimais [15, 36, 39]. Vidutinė išgyvenimo trukmė yra 3 mėnesiai, o mirštamumas po 6 mėnesių svyruoja tarp 30 %-50 % [11, 21, 23]. Ankstyvas atpažinimas ir gydymas yra labai svarbūs, nes pavėluota diagnozė gali lemti greitą klinikinės būklės blogėjimą ir ribotas gydymo galimybes [24, 32]. Vis dėlto pasireiškimas gali būti įvairus, todėl specialistams kyla didelis iššūkis atskirti ir identifikuoti ją tarp kitų, plačiau žinomų ligų [19]. Platus minkštųjų audinių pažeidimas, poodinė emfizema ir bakteremija rodo prastą ligos prognozę [24]. Visą tai pagrindžia ir atliekami įvairūs tyrimai bei atvejų aprašymai, pvz., S. Yousuf ir kt. atliktame tyrime užfiksuotas 83 % mirtingumas po 12 mėnesių, iš kurių 92 % sirgo KUA [28]. Jungtinės Karalystės kalcifilaksijos tyrimo duomenimis, kalcifilaksijos atvejai buvo stiprus, nepriklausomas visų priežasčių mirštamumo rizikos veiksnys, o metinis mirštamumas siekė 67 %, palyginti su 10,2 % tarp HD pacientų be kalcifilaksijos. Pusė pacientų, kuriems buvo nustatyta kalcifilaksija, mirė per 12 mėnesių nuo diagnozės nustatymo [31]. Kai kurių tyrimų duomenimis sergamumas kalcifilaksija dializuojamų pacientų populiacijoje didėja, tačiau neaišku, ar tai iš tiesų sergamumo didėjimas, ar geresnis informuotumas ir diagnostikos galimybių prieinamumas [15].

Nagrinėti atvejai patvirtina didelį mirštamumą per pirmuosius metus po susirgimo. Tik pirmoji pacientė išgyveno po kalcifilaksijos diagnozės 11 mėn., trečiasis pacientas – 6 mėn., o antroji pacientė tik 2 mėn. Mirties priežastis pirmosioms dviem pacientėms buvo septinis šokas, tai atitinka vieną iš literatūroje minimų dažniausių priežasčių. Trečiasis pacientas mirė dėl jau ankščiau nustatyto stazinio ŠN, kuris sąlygojo kardiorespiratorinį nepakankamumą.

8. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Vis daugiau žmonių serga lėtine inkstų liga, kuri progresuoja iki galutinės stadijos inkstų ligos, sukeldama įvairias komplikacijas, iš kurių viena yra kalcifilaksija. Siekiant išvengti komplikacijų,

naudinga vyresniems nei 60 metų asmenims, sergantiems didesnę riziką sąlygojančiomis ligomis ar turintiems kitų rizikos veiksnių, atlikti atrankinę patikrą. Kalcifilaksija yra reta komplikacija, pasireiškianti iki 4 % hemodializuojamų pacientų, būtent šis dializės būdas yra dažniausias tarp kalcifilaksija sergančių asmenų, šiek tiek rečiau ji pasireiškia gydomiems peritonine dialize, o rečiausiai – po inkstų transplantacijos. Šiame darbe visi aprašyti pacientai buvo gydyti hemodializėmis. Žinant, kad kalcifilaksijos rizika skiriasi nuo pakaitinės inkstų terapijos būdo, galima atsižvelgiant į rizikos veiksnius pacientui pasiūlyti geriausiai rizikos ir naudos santykį atitinkantį gydymo būdą. Tikslios kalcifilaksijos priežastys ir vystymosi mechanizmai nėra aiškūs, o klinika gali būti įvairi, dažniausiai prasideda skausmingais odos pažeidimais ar poodiniais mazgeliais, blogai gyjančiais dariniais, komplikuojasi pūslėmis ir opomis, prisideda infekcijos ir išopėjimai. Analizuotuose atvejuose klasikiniai simptomai ligos eigoje pasireiškė visiems pacientams, tačiau pradiniai požymiai buvo skirtingi ir klaidinantys.

Kalcifilaksijai histologiškai būdinga kalcifikacija, fibrointiminė hiperplazija ir mikrokraujagyslių trombozė. Pažeistos gali būti įvairios vietos, dažniausiai proksimalinės sritys, kur gausu riebalinio audinio. Kalcifilaksijos sąlygoti pažeidimai yra labai skausmingi ir reikšmingai pablogina gyvenimo kokybę. Dažniausiai kalcifilaksija nustatoma remiantis dideliu klinikiniu įtarimu, nes nėra nustatyta konkrečių diagnostikos rekomendacijų. Radiologiniai vaizdinimo tyrimai yra neatsiejama ir diagnostiką palengvinanti neinvazinė priemonė, iš kurių specifiškiausia yra scintigrafija, o auksiniu standartu laikoma odos biopsija. Norint padidinti kalcifilaksijos diagnostikos tikslumą, būtina didinti efektyvių diagnostikos metodų prieinamumą. Kalcifilaksijai pasireikšti įtakos turi įvairūs veiksniai, pavyzdžiui, baltoji rasė, moteriška lytis, vyresnis amžius. Rizikos veiksniais gali būti ir kai kurios gretutinės ligos, dializės atlikimo stažas, pakitimai laboratoriniuose tyrimuose, tam tikrų medikamentų vartojimas. Todėl svarbu detalus anamnezės surinkimas ir pagrįstas vaistų vartojimas. Šiame darbe nagrinėtuose atvejuose visi pacientai daugiau nei 5 metus gydyti hemodializėmis, buvo vyresnio amžiaus, baltaodžiai. Nors nėra gydymo rekomendacijų, efektyviausias vaistas yra natrio tiosulfatas, kurį naudojant skausmas pagerėja per 1-2 savaites. Svarbu ir inkstų ligos valdymas, mineralų apykaitos kontrolė, žaizdų priežiūra, mitybos optimizavimas ir efektyvus skausmo malšinimas. Vienas iš aprašytų atvejų iliustruoja, koks gali būti sudėtingas efektyvus nuskausminimas. Kalcifilaksijos atvejų registrai galėtų padėti analizuoti žinias apie šią komplikaciją. Tai ypač svarbu, nes kalcifilaksija yra reta komplikacija, susijusi su itin dideliu sergamumu ir mirštamumu, kuris 2,5-3 kartus didesnis nei ja nesergantiems hemodializuojamiems pacientams. Statistiką patvirtina ir aprašyti atvejai, nes visi pacientai gydyti hemodialize ir po kalcifilaksijos diagnozės išgyveno mažiau nei 12 mėnesių. Šie atvejai iliustruoja klasikinę kalcifilaksijos eigą, pabrėžia diagnostikos ir gydymo iššūkius bei nepalankią prognozę.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

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 International*. 2024 Apr 1; 105(4):S117–314. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(23\)00766-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00766-4/fulltext)
2. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Therapy*. 2021 Nov 5; 39(1):33–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8569052/>
3. Zhong J, Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2017 Mar 1; 312(3):F375–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374308/>
4. Chronic kidney disease - Level 3 cause | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. 2021. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-chronic-kidney-disease-level-3-disease>
5. chronic-kidney-disease.pdf [Internet]. 2020 Oct 17. Available from: <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/chronic-kidney-disease.pdf>
6. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
7. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*. 2018 Apr 20; 96(6):414-422D. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996218/>
8. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. *JAMA* [Internet]. 2019 Oct 1; 322(13):1294–304. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7015670/>
9. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action - ScienceDirect [Internet]. 2017 Oct. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171617300333>
10. Shah N, Xiong J, Shah H. Surgical Management of Penile Calciphylaxis Without Penectomy. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 18; 16(9):e69677. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11410734/>
11. 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):2392846. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11378655/>
12. Kim KH, Kim KM, Woo SS, Shin SH, Choi JK, Kim SH, et al. Updated solution for diagnosis and management of calcinosis cutis: A retrospective review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Aug 9; 103(32):e39139. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11315505/>
 13. Shankarappa T R, Jairam A, Kedlaya PG, Satish R. Relapsing Calciphylaxis of the Breast: Glucocorticoids – Friend or Foe? *Indian Journal of Nephrology* [Internet]. 2024 Aug 30; 34(5):522–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11450867/>
 14. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11521537/>
 15. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Jul; 66(1):133–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696752/>
 16. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2019 Dec 24; 12:263–76. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935280/>
 17. Yan MT, Chao CT, Lin SH. Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 18; 22(18):10084. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/10084>
 18. Nigwekar SU. Calciphylaxis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2017 Jul; 26(4):276–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5907931/>
 19. Ahmed MM, Zakir A, Ahsraf MF, Ejaz A, Ashraf A, Namburu L, et al. Chronic Kidney Disease and Calciphylaxis: A Literature Review. *Cureus*. 2018 Sep 19; 10(9):e3334. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248774/>
 20. Westphal SG, Plumb T. Calciphylaxis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519020/>
 21. Calciphylaxis (calcific uremic arteriolopathy) - UpToDate [Internet]. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/calciphylaxis-calcific-uremic-arteriolopathy?search=calciphylaxis&source=search_result&selectedTitle=1%7E53&usage_type=default&display_rank=1

22. 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; 16(8):e67156. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11408742/>
23. Parra A, Kuker RA. Calciphylaxis in a 30-Year-Old Woman With Alcoholic Cirrhosis: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2024 Sep 16; 16(9):e69527. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11404531/>
24. 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; 16(9):e68866. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11380459/>
25. Vascular calcification in chronic kidney disease - UpToDate [Internet]. 2025 Jan. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vascular-calcification-in-chronic-kidney-disease?search=vascular%20calcification%20in%20chronic%20kidney%20disease&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
26. 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; 75. 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)
27. Abdalla AO, Al-Khafaji J, Taha M, Malik S. A Fatal Case of Non-Uremic Calciphylaxis: A Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports*. 2018 Jul 9; 19:804–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066970/>
28. 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):2297566. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10773653/>
29. Chiriac A, Grosu OM, Terinte C, Perțea M. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis) calls into question the validity of guidelines of diagnosis and treatment. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019 May 31; 31(5):545–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1618435>
30. 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 Jul 1; 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)
31. 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*

- International Reports [Internet]. 2024 Jan 18; 9(4):951–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11101771/>
32. 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; 16(4):e58492. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11101609/>
 33. Podestà MA, Ciceri P, Galassi A, Cozzolino M. Calciphylaxis after kidney transplantation: a rare but life-threatening disorder. *Clin Kidney J* [Internet]. 2021 Dec 15; 15(4):611–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8967658/>
 34. Guymer C, Jahan S, Bahrami B, Sia D, Tan BQ, McDonald S, et al. Calciphylaxis, beware the ophthalmic mimic: A case series. *Clinical Nephrology – Case Studies* [Internet]. 2023 Dec 12; 11:136–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10759205/>
 35. Baby D, Upadhyay M, Joseph MD, Asopa SJ, Choudhury BK, Rajguru JP, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: A review. *Journal of Family Medicine Primary Care*. 2019 Sep 30; 8(9):2763–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6820424/>
 36. Salupo N, Norris M, Taliencio JJ. Calciphylaxis. *Journal of Osteopathic Medicine*. 2024 Jan 29; 124(5):241–2. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jom-2023-0236/html>
 37. Colboc H, Moguelet P, Bazin D, Carvalho P, Dillies AS, Chaby G, et al. Localization, Morphologic Features, and Chemical Composition of Calciphylaxis-Related Skin Deposits in Patients With Calcific Uremic Arteriopathy. *JAMA Dermatology* [Internet]. 2019 Jul 1; 155(7):789–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624803/>
 38. Byers A, Herrera N, Owoyemi I. Chronic inflammation and calciphylaxis. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2022 Apr 29; 15(4):e248668. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9058681/>
 39. Jovanovich A, Chonchol M. Calcific Uremic Arteriopathy Revisited. *Journal of the American Society of Nephrology JASN*. 2016 Nov; 27(11):3233–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084902/>
 40. Nunley JR. Calciphylaxis Treatment & Management: Medical Care, Surgical Care, Diet. 2024 Oct 10; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1095481-treatment?&icd=login_success_email_match_fpf
 41. 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/>
 42. Kirby J. Hyperbaric Oxygen Therapy and Negative Pressure as Advanced Wound Management. *Missouri Medicine* [Internet]. 2019 May; 116(3):192–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690277/>

43. 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. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11372337/>
44. Holtsche MM, Zillikens D, Shimanovich I. Non-Uremic Calciphylaxis. *Deutsches Ärzteblatt Online*. 2018 Apr 13; 115(15):265. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949375/>
45. Liu Y, Zhang X. Early diagnosis strategy of calciphylaxis in dialysis patients. *Renal Failure*. 2023 Oct 5; 45(2):2264407. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10557543/>

10. PRIEDAI

Priedas 1. Leidimas naudoti pacientų nuasmenintus duomenis

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-04-04 Nr. SR-*ddd 1*
| 2025-02-27 Nr. 25VR-10571

aiste.bagdonaviciute@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Aistė Bagdonavičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Lėtinė inkstų liga ir kalcefilaksija“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateiktų pacientų duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas L. Rimševičius.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt