© Ш.Массри, 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.71-007.1

Ш. Массри

КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ

S. Massry

CLINICAL AND RENTGENOLOGICAL SYMPTOMS OF THE NEPHROGENIC OSTEODYSTROPHY

Медицинский факультет университета Южной Калифорнии, отделение нефрологии
Госпиталя графства Лос-Анджелес, Лос-Анджелес, Калифорния, США

Ключевые слова: уремия, диализ, вторичный гиперпаратиреоз, остеодистрофия, патогенез, диагностика.

Key words: uremia, dialysis, secondary hyperparathyreosis, osteodystrophy, pathogenesis, diagnosis.

При уремии наблюдаются различные проявления повреждений костей. Их многообразие может быть следствием разных причин. Некоторые из них отражены ниже.

Возможные причины различий поражений костей при хронической почечной недостаточности

- Возраст больного
- Вид основного заболевания почек
- Длительность почечной недостаточности
- Относительная тяжесть патогенных процессов, лежащих в основе нарушений метаболизма в костной ткани
- Различия в характере питания
- Продолжительность лечения гемодиализом
- Нагрузка алюминием

У больных с заболеваниями почек чаще всего встречаются два основных вида поражений костной ткани: усиленная резорбция кости и дефектная минерализация. У некоторых пациентов отмечается только один из этих вариантов, или он является основным. Однако у других может быть и смешанный тип. Мягкие формы таких нарушений наблюдаются в начале почечной недостаточности, затем общее состояние ухудшается по всем параметрам. Наблюдается также остеосклероз, остеопороз очень редок.

Повреждение кости при повышенном уровне паратиреоидного гормона (ускоренный обмен в костной ткани). Повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) является причиной активации деятельности остеокластов и усиленной резорбции кости. По мере усугубления процесса в костном мозге развивается заметный фиброз, и постепенно выявляется гистологическая картина фиброзного остита. Подобная остеокластная резорбция происходит вдоль субпериостальных и эндостальных поверхностей гаверсовых каналов кортикальной кости, а также на поверхностях костной трабекулы. Резорбция кортикальной кости может развиваться и из-за повышенной активности остеоцитов, т. е остеоцитического остеолиза, процесса, также стимулируемого ПТГ. Степень увеличения полостей остеоцитов совпадает с уровнями ПТГ в крови. Этот гормон активирует и деятельность остеобластов. Однако усиливающийся при уремии, индивидуальный темп деятельности этих клеток может быть подавлен. Гиперпаратиреоз также вызывает появление волокнистых остеоидов и грубоволокнистой костной ткани. Волокнистые остеоиды отличаются произвольно сгруппированными коллагеновыми волокнами различных размеров и толщины. В таком остеоиде не проявляется обычной нормальной минерализации. В нем встречаются крупинчатая минерализация и рассеянная флюоресценция после приема тетрациклина. Возможно, что аморфный апатит, отлагающийся в волокнистый остеоид, не превращается со временем в гидроксиапатит. Таким образом, проявления избытка ПТГ в кости у больных с уремией включают повышенное количество остеокластов и остеобластов, усиленную остеокластную костную резорбцию, увеличение гаверсовых полостей, эндостальный фиброз, накопление волокнистой костной ткани и волокнистых остеоидов.

Повреждение кости при дефектной минерализации. Дефектная минерализация остеоида вызывает рахит у детей и остеомаляцию у взрослых. С гистологической точки зрения, остеомаляция может быть точно установлена только при анализе недекальцинированных срезов костной ткани. Остеомаляция вызывается задержкой минерализации скелета, приводящей к накоплению избытка неминерализованного остеоида. Однако необходимо отметить, что наличие излишка остеоида не однозначно соотносится с остеомаляцией. Гиперостеоидоз может быть вторичным по отношению к аномалиям процесса минерализации (остеомаляция) либо следствием ускоренного ритма синтеза коллагена кости, обычно подвергающегося минерализации. Применение двойной тетрациклиновой метки позволяет различить эти две возможности. Тетрациклиновый тест — необходимый диагностический способ при остеомаляции. Назначаются две дозы тетрациклина с промежутком от 10 до 14 дней. Диффузное рассасывание антибиотика указывает на дефекты минерализации, а удвоен-

ное рассасывание прямолинейного характера отражает нормальный процесс. Среднее расстояние между двумя прямыми отметками, разделенными промежутком времени, отделяющим два приема тетрациклина, позволяет вычислить скорость синтеза кости отдельным остеобластом. Общую скорость костеобразования можно рассчитать, умножив клеточную скорость на прямолинейное удлинение нарастающей кости. При уремии может встречаться замедление костеобразующей деятельности отдельных клеток при одновременном увеличении ее плацдарма.

Ряд механизмов могут лежать в основе дефекта минерализации остеоида и развития остеомаляции.

Во-первых, относительный или абсолютный недостаток витамина D либо его активных метаболитов и/или невосприимчивость к их действию. Витамин D может влиять на минерализацию разными путями: воздействием на синтез и созревание коллагена, прямой стимуляцией и/или повышением уровней кальция и фосфора в межклеточной жидкости, окружающей кость. Последнее часто является результатом действия витамина D на всасывание данных минералов в кишечнике. Долгосрочное применение препарата $1,25(OH)_2D_3$ уменьшает или излечивает остеомаляцию у многих пациентов с выраженной почечной недостаточностью. Остеомаляция также часто встречается при уремии с пониженным уровнем $25(OH)D_3$. Установить роль отклонений в метаболизме $24,25(OH)_2D_3$ в возникновении уремической остеомаляции пока не удалось.

Во-вторых, у экспериментальных животных с уремией и у пациентов с хронической почечной недостаточностью были найдены аномалии процесса образования коллагена. Такие отклонения приводят к нарушениям порядка накопления и отложения этого белка, в свою очередь сказываясь на минерализации кости. Нарушения метаболизма коллагена вероятнее всего вызваны дефицитом витамина D. Действительно, лечение больных с уремией $25(OH)D_3$ позволяет остановить и обратить этот негативный процесс.

В-третьих, подавление созревания аморфного апатита до кристаллической фазы является еще одним фактором, вызывающим остеомаляцию при уремии. В костях больных с уремией повышается количество магния. Это может помешать процессу нормальной минерализации. Магний стабилизирует аморфный апатит и угнетает его превращение в гидроксиапатит. Количество пирофосфата в кости при уремии также увеличивается, и он может подавлять минерализацию.

В-четвертых, токсичность алюминия может быть причиной определенного рода дефекта минерализации, резистентного к лечению витамином D. Этот род повреждений костной системы принято называть низкообменной остеомаляцией или патологией сниженной замены кости. Чаще всего он встречается у пациентов, подвергаемых гемодиализу с большим накоплением алюминия в кости и у которых алюминий локализован вдоль фронта минерализации (т. е. вдоль грани, отделяющей остеоид от полностью окостеневшей ткани).

Остеосклероз и остеопороз. Отличительной чертой почечной остеодистрофии является остеосклероз, проявляющийся на рентгенограммах в виде уплотненной костной ткани. С гистологической точки зрения, остеосклероз вероятнее всего вызван накоплением неминерализированной костной трабекулы с соответствующим ростом общей костной массы. В виду того, что остеосклероз развивается в трабекулярной (губчатой) ткани, он наиболее заметен в позвонках, тазе, ребрах, ключицах и метафизах длинных костей, состоящих преимущественно из губчатого вещества. У больных остеосклерозом не обнаружено взаимосвязи между повреждением костной ткани и концентрациями кальция, фосфора или щелочной фосфатазы (ЩФ).

Роль ацидоза в повреждении кости. Острый ацидоз вызывает значительную потерю скелетом растворимого в кислоте карбоната кальция — явление, обычно сопряженное с отрицательным балансом кальция. При стабильной почечной недостаточности у пациентов проявляется устойчивая задержка водородных ионов, причем скелет обеспечивает запас буфера. Состав кости при хронической почечной недостаточности характеризуется истощением запасов карбоната кальция. Эти наблюдения говорят о том, что уремический ацидоз может способствовать отрицательному балансу кальция и развитию скелетных аномалий.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

Рентгенографические данные. Рентгенографические изменения в итоге отражают большое разнообразие отклонений. Здесь вероятно сказывается воздействие ряда обстоятельств: 1) метод анализа и его истолкования; 2) степень заинтересованности рентгенолога; 3) качество рентгеновской пленки; 4) особенности изучаемой популяции; 5) вид лечения. Выявление аномалий значительно облегчено применением увеличения, высококачественной рентгеновской пленки, соответствующей требованиям промышленности; а также более продолжительной выдержки при проявлении. Основные рентгенографические изменения в состоянии костей нефрологических больных относятся к последствиям вторичного гиперпаратиреоза. Встречаются также признаки остеомаляции.

Вторичный гиперпаратиреоз. Рентгенографические признаки вторичного гиперпаратиреоза у больных с заболеваниями почек включают эндостальную, интракортикальную и субпериостальную резорбцию; эрозии терминальных фаланг в виде щеточек, образование кист, периостальный неостоз и остеосклероз. Рентгенографические проявления вторичного гиперпаратиреоза встречаются примерно у 50% пациентов с почечной недостаточностью, у которых биопсия кости почти всегда указывает на ее повышенную резорбцию.

Субпериостальная резорбция кости, вероятно, самая легко распознаваемая рентгенографическая особенность вторичного гиперпаратиреоза. Подобные эрозии чаще всего встречаются на фалангах руки. Они также наблюдаются в тазе, на концах ключиц и на нижней поверхности ребер, бедренной, локтевой и большеберцовой костях и на нижней челюсти. Самыми ранними изменениями фаланг являются неравномерность и огрубение краев, нарушение контуров надкостницы, со временем возникновение зубчатых следов эрозии. Первоначально эти изменения становятся заметными у проксимальных и дистальных концов фаланг, а также в средней части средней фаланги II или III пальца основной руки. Повреждения затем

распространяются и на другие фаланги и могут даже появиться вдоль краев, обращенных к локтевой кости. Резорбция фаланг реже встречается у детей. Эрозии чаще всего наблюдаются на крайней (терминальной) фаланге указательного или среднего пальца, однако повреждения могут встречаться и на других пальцах. Сильная эрозия может привести к коллапсу мягких тканей. Пальцы приобретают вид «барабанных палочек» с утолщенными концами. В более длинных костях (бедро, большеберцовая) субпериостальная резорбция обычно появляется вдоль внешней окружности метафиза. Это происходит из-за того, что обычно присутствует активный «ошейник» из остеокластов, действующих на сокращение диаметра эпифизальной пластинки роста до объема диафиза. Рентгенографические участки субпериостальной (поднадкостничной) резорбции кости могут представлять из себя активный остеокластный процесс или могут отражать рентгенопрозрачный остеоид, заполняющий ранее резорбированные участки кости.

В фалангах и длинных костях усиление резорбции в гаверсовых каналах и вдоль эндостальных поверхностей вызывает усиленную борозчатость и зубчатость эндостальных краев, проявляющуюся на рентгенограммах. По нашему опыту, резорбция эндостальной кости замечается раньше и более распространена, чем поднадкостничная резорбция.

В черепе усиленная кортикальная резорбция и развитие участков повышенной губчатой плотности вызывают грануляции и пятнистость. Встречаются рентгенопрозрачные участки от 1 до 3 см в диаметре. Иногда рентгенографическая картина черепа нефрологических больных напоминает болезнь Педжета или множественную миелому.

У больных со вторичным гиперпаратиреозом иногда наблюдается периостальный неостоз (образование новой кости из надкостницы) центростремительного характера при изначальном отделении надкостницы от новой кости. Этот феномен наблюдался у 8 из 117 больных и был связан с поднадкостничной резорбцией фаланг, в большинстве случаев также с фиброзным оститом и избытком остеоида, что подтверждалось с помощью биопсии кости. Выдвигалось предположение, что периостальный неостоз является признаком вторичного гиперпаратиреоза при сохранной способности к продукции минерализованной кости.

Остеосклероз рентгенографически выглядит в виде уплотнения костной ткани и наблюдается в тех местах скелета, где обычно должна располагаться губчатая, а не кортикальная кость. Эти участки включают позвоночник, таз, ребра, ключицы, метафизы длинных костей. В позвонках, где легче всего выявить остеосклероз с помощью рентгенографии, плотные склеротические полосы наблюдаются в верхних и нижних отделах, в то время как середина остается рентгенопрозрачной. У нефрологических больных встречаются также кистозные повреждения скелета и бурые опухоли.

Остеомаляция. Диагноз остеомаляции ставится по результатам биопсии кости. Единственными патогномоничными рентгенологическими признаками остеомаляции являются зоны Лусера (Looser's zones) или псевдопереломы. Они выглядят как рентгенопрозрачные прямолинейные полосы, обычно расположенные под прямым углом к поверхности кости, и встречаются в ветвях лобковой кости, в нижнем углу лопатки и в теле плюсневых костей. Эти зоны представляют собой участки неминерализованной волокнистой костной ткани в местах механической нагрузки и в точках проникновения сосудов. Зоны Лусера редко встречаются у нефрологических больных, однако австралийские нефрологи описывают их достаточно часто. Самым надежным, хотя и недиагностическим признаком остеомаляции, является пониженная плотность кости. Дефектная минерализация у больных детей приводит к рентгенографическим аномалиям, характерным для рахита, например, расширению эпифизарной пластинки роста, деформациям костей.

Нарушение остеогенеза. Под остеопенией (нарушением остеогенеза) понимают наблюдаемое при рентгенографии уменьшение плотности кости. Такое расстройство часто встречается у пациентов с долголетней почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. Остеомаляция, вторичный гиперпаратиреоз и остеопороз могут каждый в отдельности вызывать процессы, проявляющиеся на рентгенограммах в виде утраты плотности костной ткани. С помощью только рентгенологического исследования трудно определить причину остеопении. У пациентов с почечной остеодистрофией достаточно часто встречаются переломы, причем особенно характерны переломы ребер.

Радиосцинтиграфия костей. Сканирование костей при помощи ^{99m}Tc-пирофосфата дает возможность выявлять аномалии в структуре костей, а также контролировать результаты лечения. Данная технология достаточно чувствительна. Пирофосфат, накапливаясь в участках костного обмена, позволяет особенно отчетливо следить за процессами резорбции. Рассеянное снижение поглощения пирофосфата наблюдается при повреждении костей вследствие алюминиевой интоксикации. С помощью данной технологии также можно различить псевдопереломы ребер и других костей. При этом она позволяет выявить поражения костей на более ранних этапах, чем рентгенография. Следует, однако, учесть, что радиосцинтиграфия не позволяет установить характер повреждения кости и его тяжесть у больных с почечной недостаточностью. Поэтому биопсия кости по-прежнему остается самым необходимым и надежным способом для вынесения оценки состояния костей у пациентов с заболеваниями почек.

Гистология костной ткани. Гистологические признаки костных аномалий выявляются уже при умеренной почечной недостаточности. По мере ее нарастания ухудшается и состояние кости. Нормальные результаты гистологического исследования костной ткани у больных с хронической уремией встречаются крайне редко. В целом от 90 до 100% пациентов с тяжелой недостаточностью почек подвержены тем или иным поражениям костей. У них наблюдаются усиленная резорбция кости, фиброз костного мозга, остеомаляция (в том числе низкообменная, вызванная накоплением алюминия в кости), остеосклероз. При этом встречается довольно широкий диапазон осложнений. Распространенность и тяжесть того или другого повреждения предопределить невозможно.

Некоторые литературные данные и собственный опыт позволяют вынести оценку воздействия продолжительности гемодиализа на состояние костной системы по ряду показателей.

Плотность кости не подвержена влиянию гемодиализа. Потеря костной массы не является частым последствием гемодиализной терапии.

Объем остеоида и доля минерализирующихся остеоидных швов не зависят от продолжительности гемодиализа. По-видимому, имеющиеся дефекты минерализации кости не обязательно нарастают при гемодиализе. Даже после долгих лет заместительной терапии степень нарушений может мало отличаться от наблюдавшейся при начале гемодиализа.

Граница, отделяющая остеоид от остеобласта, заметно расширяется по мере увеличения продолжительности гемодиализа. Это совпадает с представлением о том, что запас костного матрикса, производимого каждым остеобластом, уменьшается. Таким образом, создается необходимость увеличения общего количества остеобластов для поддержания требуемого уровня костной массы. С другой стороны, повышение числа остеобластов может быть ответом на возрастание количества остеокластов.

Характеристики гиперпаратиреоидного повреждения костной системы, включая плотность остеокластов на поверхности (резорбция кости), накопление волокнистого остеоида, эндостальный фиброз, претерпевают значительные ступенчатые изменения в зависимости от продолжительности гемодиализа. Однако приписать эти сдвиги влиянию длительности гемодиализа как таковой трудно, так как они хорошо совпадают с вариациями концентрации ПТГ в крови. Таким образом, нарастание выраженности вторичного гиперпаратиреоза при продолжительном лечении гемодиализом, по-видимому, является причиной ухудшения гистоморфологической картины костной ткани. Эти наблюдения совпадают также и с рентгенографическими данными об изменениях резорбции кости при заместительной терапии. Возможно, что введение $1,25(OH)_2D_3$ в программу лечения таких пациентов может приостановить тенденцию к нарастанию фиброзного остита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

У пациентов с тяжелыми заболеваниями почек выявляются ряд признаков нарушения метаболизма двухвалентных ионов.

- Симптомы уремии, вызванные избытком ПТГ
- Миопатия и слабость проксимальных мышц
- Зуд
- Артрит и периартрит
- Боли в костях, переломы
- Спонтанный разрыв сухожилий
- Замедление роста
- Деформации скелета
- Некроз мягких тканей (кальцифилаксия)
- Кальциноз мягких тканей

Зуд. Для тяжелой почечной недостаточности зуд весьма характерен. При адекватном гемодиализе зуд, как правило, облегчается или исчезает вовсе. Однако бывают случаи устойчивого зуда, мешающего сну и обычным занятиям. Такой зуд обычно встречается у больных с сильно выраженным гиперпаратиреозом и нередко проходит в течение 2—7 сут после субтотальной паратиреоидэктомии. Данная процедура рекомендуется теперь для лечения тяжелого зуда, не поддающегося иным средствам и сопровождающегося выраженно завышенными уровнями ПТГ в крови. У некоторых пациентов удается добиться уменьшения зуда при назначении лидокаина или ультрафиолетового облучения.

Механизмы, вызывающие зуд, неизвестны. Повышение уровня кальция в коже выявляли у таких больных, но вряд ли его наличие служит основной причиной, поскольку зуд обычно проходит через несколько дней после субтотальной паратиреоидэктомии, тогда как содержание кальция в коже уменьшается гораздо медленнее. Завышенные концентрации ПТГ могут сказаться на функционировании центральной и периферической нервной систем. Таким образом, ПТГ может повлиять на порог ощущения, вызывая зуд под влиянием тех стимулов, которые в другой ситуации его бы не спровоцировали. У большинства пациентов с уремией, страдающих от зуда, концентрация кальция в крови превышает 9,5 мг/дл, т. е. уровни кальция в крови или экстрацеллюлярной жидкости, вероятно, связаны с появлением зуда. Данный постулат подтверждается наблюдениями о том, что зуд может возобновиться после субтотальной паратиреоидэктомии в случае возникновения гиперкальциемии на фоне лечения витамином D или при введении в организм кальция.

Спонтанный разрыв сухожилий. При уремии вторичный гиперпаратиреоз является самой вероятной причиной самопроизвольного разрыва сухожилий, поскольку данное осложнение наблюдается и у больных со вторичным гиперпаратиреозом иного происхождения. Другой возможной причиной данного процесса может быть нарушение естественного синтеза коллагена, как вторичное явление по отношению к дефициту витамина D либо хроническому метаболическому ацидозу, который способен вызывать эластоз сухожилий. Микропереломы костей в местах проникновения в них сухожилий также могут способствовать разрывам последних.

Спонтанный разрыв может возникать в сухожилиях четырехглавой или трехглавой мышц, пяточном сухожилии, сухожилиях разгибателей кисти. Разрыв сухожилия четырехглавой мышцы происходит, когда пациент ходит, спотыкается, спускается по лестнице. При этом возникают боль, нарушения разгибания ног. Над сухожилием определяются пустое пространство и отчетливый кровоподтек. Осложнение лечат хирургическим путем, но полное заживление достигается медленно.

Боли в костях и переломы. Болезненность костей наблюдается достаточно часто. При фиброзном остите или остеомаляции могут отмечаться прогрессирующие боли в костях, доводящие пациента до состояния полной инвалидности. Обычной жалобой больного является глубокая неопределенная ноющая боль, ухудшающаяся при малейшем надавливании, внезапных движениях, подъеме тяжестей, попытках опереться. Болевые ощущения локализуются в нижней части спины, бедрах, коленях, стопах. Иногда боль возникает внезапно в области коленных или голеностопных суставов. Данные ощущения напоминают проявления острого артрита, тендовагинита, синовита. Физикальные признаки чаще отсутствуют. Появление болей в области грудной клетки может быть первым признаком перелома ребер, в нижней части спины — компрессионного перелома позвонка. Переломы чаще встречаются у пациентов с выраженной остеопенией или низкообменной остеомаляцией.

Деформации костей. Деформации частей скелета встречаются при уремии и у детей, и у взрослых. У детей может происходить деформация костей в результате недостатка витамина D (рахит) или вторичного гиперпаратиреоза (смещение эпифиза). Рахит вызывает искривление костей ног в раннем детстве, прогрессирующее в подростковом возрасте. Смещение эпифиза чаще отмечается у детей с многолетней почечной недостаточностью. Оно обычно проявляется в отрочестве и чаще всего страдают ребра. Боль может присутствовать или отсутствовать. Дети почти обязательно хромают. Смещение эпифиза может также происходить в лучевой и локтевой костях, в нижних частях плечевой, бедренной и большеберцовой костей. В лучевой и локтевой костях может развиваться отек. Наблюдается искривление последней.

Деформации скелета чаще происходят при тяжелой остеомаляции. У больного может развиваться поясничный сколиоз, грудной кифоз (горб), различные пороки грудной клетки. Компрессионные переломы нескольких позвонков приводят к низкорослости.

Замедление роста. У большинства детей, страдающих тяжелой почечной недостаточностью, отмечается выраженное уменьшение роста, вызванное: 1) недостаточным питанием; 2) дефицитом витамина D; 3) хроническим метаболическим ацидозом; 4) деформациями костей; 5) низким уровнем соматомедина в крови.

По первым результатам исследований казалось, что лечение $1,25(OH)_2D_3$ дает положительный эффект, однако, дальнейшие наблюдения не подтвердили этих данных. Применение соматотропного гормона у детей с хронической почечной недостаточностью, не достигших половой зрелости, позволило увеличить скорость роста.

Язвы кожи и некроз тканей. У небольшого количества пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наблюдается своеобразный синдром, характеризующийся прогрессирующими ишемическими язвами кожи, поражающими поверхность или пальцы рук и ног. Такие больные почти всегда старадают кальциноз сосудов, поражающим артерии. Ренгенологически у них обычно также выявляются признаки резорбции субпериостальной кости. Концентрация кальция в крови при этом, как правило, нормальная или повышенная. Обычно данные симптомы проявляются через некоторое время после развития устойчивой гиперфосфатемии. Появление сильной боли может предшествовать или следовать за формированием этих повреждений. До появления кожных изъязвлений или некроза ткани могут наблюдаться чувствительные, красноватые подкожные узелки или расплывчатопятнистые синеватые высыпания. Болезнь Рейно («симметричная гангрена») может предшествовать повреждению пальцев. Язвы могут развиваться медленно, на протяжении долгих месяцев. Напротив, некроз мышц возникает и прогрессирует довольно быстро. Иногда дело доходит до инфекции, сепсиса и смерти.

Данные осложнения тяжелой почечной недостаточности могут угрожать жизни и требуют агрессивного лечения. Локальные методы терапии, как правило, неэффективны, но эти повреждения часто исчезают после субтотальной паратиреоидэктомии.

Механизмы развития таких процессов не очевидны. О возможной роли вторичного гиперпаратиреоза свидетельствует быстрое и полное обратное развитие этих проявлений после субтотальной паратиреоидэктомии, происходящее задолго до уменьшения признаков сосудистого кальциноза.

Кальциноз мягких тканей. К развитию кальциноза при уремии предрасполагают различные факторы.

- Повышение концентрации кальций-фосфорных соединений в крови
- Вторичный гиперпаратиреоз
- Локальное травмирование тканей
- Локальное повышение тканевого pH
- Удаление ингибиторов кальциноза при гемодиализе

Самым важным из них скорее всего является накопление соединений кальция и фосфора в межклеточной жидкости. Распространенность кальциноза мягких тканей увеличивается при нарастании уровня кальций-фосфорных соединений более 75 мг/дл и заметно уменьшается при их содержании менее 70 мг/дл. Желательно добиться величины концентрации этих соединений не более 55 мг/дл. Алкалоз, часто возникающий после сеанса гемодиализа, может устойчиво сохраняться в междиализном периоде и предрасполагать к выпадению кальциевых солей в мягких тканях. Повышение местного pH может вызывать кальциноз конъюнктивы и роговицы. ПТГ усиливает поступление кальция в клетки, поэтому вторичный гиперпаратиреоз также играет существенную роль в реализации процессов, способствующих кальцификации мягких тканей при уремии. Кроме того, при гемодиализе могут удаляться из крови некоторые факторы, подавляющие отложение кальция в ряде тканей. Травмирование тканей при ранениях и повреждениях также может способствовать развитию кальциноза при нормальном или не слишком завышенном содержании кальций-фосфорных соединений.

Химические основы кальциноза мягких тканей различны в разных тканях. В частности, основу перисуставного или сосудистого кальциноза составляет гидроксиаппатит при молярном соотношении Ca:Mg:P, аналогичном наблюдающемуся в кости при уремии. Он отличается от кальциноза внутренних органов (скелетных мышц и миокарда), состоящего из аморфного $(CaMg)_3(PO_4)_2$ с гораздо большим содержанием магния. Эти наблюдения вновь подтверждают то, что механизмы, вызывающие кальциноз разных тканей, при уремии могут отличаться.

Выявляемый клинически или рентгенологически кальциноз мягких тканей представляет серьезную проблему у больных с хронической почечной недостаточностью. Внескелетный кальциноз может затронуть артерии (сосудистый кальциноз), глаза (глазной кальциноз), внутренние органы (висцеральный кальциноз), суставы (перисуставной кальциноз) и кожу (кожный кальциноз).

Сосудистый кальциноз. Сосудистый кальциноз выявляется рентгенологически. Он выглядит как мелкокрупинчатое уплотнение, очерчивающее часть артерии, придавая ей вид трубки. Данный вид является следствием отложения кальция в медии и внутреннем эластичном слое сосуда. Просвет его обычно не изменен. Такой кальциноз обычно вначале выявляется на тыле стопы в виде кольца или трубки, проходящей в промежутке между I и II плюсневыми костями. Кальциноз также встречается в атеросклеротических бляшках в просветах крупных кровеносных сосудов. При этом рентгенрафически выявляются от-

дельные неравномерные плотные участки. Возможно, что наличие гипертонии и предрасположенность к атеросклерозу способствуют образованию кальциноза подобного типа при уремии. Артериальный кальциноз редок у детей и нехарактерен для больных в возрасте от 15 до 30 лет. Однако он является обычным осложнением у пациентов в возрасте 40 лет и старше. Сосудистый кальциноз, который наблюдается у больных с уремией, получающих лечение гемодиализом, персистирует и после пересадки почки. В группе из 135 пациентов при длительности гемодиализа менее года частота сосудистого кальциноза составила 27% и возросла до 83% при увеличении продолжительности данной терапии более 8 лет.

Сосудистый кальциноз может поражать почти все артериальное русло и встречаться в артериях предплечья, запястья, кистей рук, глаз, ног, брюшной полости, таза, грудной клетки и мозга. Кальциноз может быть настолько выраженным, что твердость сосуда не позволяет прощупать пульс или выслушать тоны Короткова при измерениях артериального давления. Кальциноз сосудов не проявляет тенденции к излечению или регрессии. У некоторых пациентов уменьшение или полное исчезновение сосудистого кальциноза наступает только через много месяцев или лет после субтотальной паратиреоидэктомии или пересадки почки.

Глазной кальциноз. Это самый распространенный вид кальциноза при уремии и гемодиализе. Отложения кальция в глазах могут вызвать выраженное воспаление или местное раздражение, при хронической почечной недостаточности иногда наблюдается краснота глаз. Последнее — временное явление, которое может длится несколько дней. Его рецидивы достаточно часты, особенно при каждом новом отложении кальция в конъюнктиве. Чаще, однако, такие осложнения асимптоматичны и проявляются в виде белых бляшек или небольших точек на боковой или средней части конъюнктивы глазного яблока. Отложения кальция также встречаются в роговице. Такие изменения легче распознать с помощью щелевой лампы. Они достаточно часто наблюдаются даже при отсутствии признаков кальциноза других мягких тканей. Потеря двуокиси углерода через поверхность конъюнктивы в воздух приводит к повышению pH в тканях глаза, предрасполагая к отложению кальция.

Висцеральный кальциноз. Отложения кальция встречаются в легких, желудке, миокарде, скелетных мышцах, почках. Такой кальциноз трудно выявить рентгенологически, но можно обнаружить при сканировании с ^{99m}Tc-пирофосфатом. Их наличие также можно установить визуально при патологоанатомическом исследовании или при микроскопическом или химическом анализе секционного материала.

Висцеральный кальциноз вызывает тяжелые клинические осложнения. При отложении кальция в миокарде или в области митрального кольца могут развиваться застойная сердечная недостаточность, аритмии, атриовентрикулярные блокады. Нарушения функции дыхания наблюдаются при кальцинозе легких, уменьшающего способность органа к выведению окиси углерода. После субтотальной паратиреоидэктомии может происходить уменьшение проявлений кальциноза. Выраженный кальциноз легких может стать причиной тяжелого легочного фиброза, легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка.

У пациентов с уремией, в том числе получающих лечение гемодиализом, может увеличиваться содержание оксалатов, особенно при приеме больших количеств аскорбиновой кислоты. В таком случае в мягких тканях откладывается много оксалата кальция. Его отложения в миокарде, митральном и аортальном клапанах вызывают миокардипатию и застойную сердечную недостаточность, что со временем приводит к смерти.

Перисуставной кальциноз. Он возникает при тяжелой почечной недостаточности и лечении гемодиализом и может иметь клинические проявления или оставаться бессимптомным. По данным различных сообщений, распространенность этого вида кальциноза весьма вариабельна. В одном наблюдении он вообще не был выявлен у больных, получающих гемодиализную терапию, зато в другом был отмечен у 52% пациентов. Частота его, по-видимому, растет при увеличении продолжительности гемодиализа. Не исключено, что в последнее время перисуставной кальциноз стал встречаться несколько реже из-за улучшения контроля гиперфосфатемии.

Перисуставной кальциноз может манифестировать в виде боли, вызванной отложением кальция или выявится при рентгенологическом исследовании. Рентгенологически он чаще всего имеет вид небольших плотных пятен в области плечей, кистей рук, межфаланговых суставов, запястий, бедер, щиколоток. Могут возникать тендовагиниты, сопровождающиеся резкой болью, возникающие, вероятно, вследствие отложений микрокристаллов гидроксиапатита. Синовиальная жидкость поврежденных суставов прозрачна, ее вязкость и насыщенность клетками — нормальны. Острое перисуставное поражение называется кальцификационным периартритом.

Иногда при тяжелой почечной недостаточности появляются крупные, обычно безболезненные, опухоли около суставов, которые однако препятствуют свободным движениям в последних. Такие образования окружены плотной капсулой и наполнены густой мелообразной беловатой жидкостью или пастой. Молочные продукты, содержащие много фосфора при приеме в пищу, могут усиливать процесс развития подобных повреждений. Эти опухоли обычно начинают уменьшаться при жестком контроле за концентрацией фосфора в крови с помощью антацидов, связывающих фосфор, или субтотальной паратиреоидэктомии.

Кожный кальциноз. Поражения кожи имеют вид небольших пятнышек или отложений кальция в виде твердых узелков. Однако отложения кальция в коже при уремии надежнее выявлять с помощью химического анализа небольшого среза кожного биоптата. Содержание кальция в коже при тяжелой хронической почечной недостаточности почти всегда повышено и прогрессивно возрастает при выраженном вторичном гиперпаратиреозе. После субтотальной паратиреоидэктомии обычно наблюдается уменьшение проявлений кожного кальциноза, что свидетельствует о значимости вторичного гиперпаратиреоза в генезе отложений кальция в коже. У детей с уремией кальциноз кожи, как и кальциноз мягких тканей, вообще встречается гораздо реже, поскольку содержание кальция в коже у них, в целом, значительно меньше, чем у взрослых, получающих лечение гемодиализом.

Поступила в редакцию 12.09.98 г.

Перевод с английского М.Ашотъ.