

Дистрофическая кальцифилаксия при панникулите: особенности клинической картины и диагностики

Егорова О.Н.¹, Дацина А.В.², Северинова М.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Клиническая картина лобулярного панникулита (Пн), ассоциированного с кальцифилаксией (КФ, кальциноз), может широко варьироваться, сопровождаясь поражением суставов и внутренних органов, что затрудняет диагностику заболевания.

Цель исследования – на основании многолетнего проспективного наблюдения оценить частоту развития и значение КФ у пациентов с Пн. **Материал и методы.** С 2018 по 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» обследовано 217 пациентов с направительными диагнозами «узловатая эритема» или «панникулит». В 19,3% случаев (9 мужчин и 33 женщины в возрасте 37–72 лет) подтверждена КФ со средней длительностью заболевания 56,3±11,2 мес. Клиническое обследование больных проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Для подтверждения диагноза системной красной волчанки (СКВ), идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ), системного склероза (СС) и липодерматосклероза (ЛДС) использовали международные критерии. У 12 больных с уплотнениями осуществлялось патоморфологическое исследование биоптатов кожи и подкожной жировой клетчатки из области уплотнения, позволившее верифицировать диагноз идиопатического лобулярного Пн (ИЛПн) в 3 случаях.

Выделены четыре степени кальциноза в зависимости от размера и глубины расположения кальцинозов. Кроме того, с учетом характера рентгенологических изменений и клинических проявлений определено четыре подтипа КФ: муссовый, каменный, сетчатый и пластинчатый.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе соотношение женщин и мужчин составило 3,6:1, средний возраст – 43,8±7,6 года. При клиническом обследовании в 60% случаев определялась КФ преимущественно каменного подтипа (71,4%) I-й степени (47,6%), которая значимо чаще локализовалась на верхних и/или нижних конечностях и/или туловище (57,1%; $p=0,05$). Клинические и лабораторно-инструментальные данные позволили подтвердить развитие КФ при ИЛПн ($n=3$), СКВ ($n=3$), ЛДС ($n=21$), ИВМ ($n=5$), СС ($n=1$), а также идиопатическую КФ ($n=9$) со средней длительностью заболеваний 8,7±2,4 года.

Повышение СОЭ и уровня СРБ встречалось при разных нозологиях, в то время как мочевого синдром ассоциировался с СКВ (66,6%), а увеличение уровня креатининфосфокиназы – с ИВМ. Пониженный уровень кальция и 25-гидрокси Витамина D, а также повышенное содержание фосфора и паратиреоидного гормона выявлены у многих обследованных.

Заключение. Учитывая отсутствие четких диагностических критериев КФ у больных Пн, ранняя диагностика имеет решающее значение для разработки эффективного плана мультидисциплинарного лечения.

Ключевые слова: лобулярный панникулит; кальцифилаксия; кальциноз мягких тканей; диагностика.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Дацина АВ, Северинова МВ. Дистрофическая кальцифилаксия при панникулите: особенности клинической картины и диагностики. Современная ревматология. 2023;17(4):42–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-42-49

Dystrophic calciphylaxis in panniculitis: features of the clinical picture and diagnosis

Egorova O.N.¹, Datsina A.V.², Severinova M.V.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia

The clinical presentation of lobular panniculitis (PN) associated with calciphylaxis (CP, calcification) can vary widely and may be associated with joint and internal organs involvement, making the diagnosis of the disease difficult.

Objective: to evaluate the frequency and significance of CP in patients with PN using long-term prospective follow-up.

Material and methods. From 2018 to 2023, at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 217 patients with referral diagnosis "erythema nodosum" or "panniculitis" were examined. In 19.3% of cases (9 men and 33 women aged 37 to 72 years) CP was confirmed with an average disease duration of 56.3±11.2 months. Clinical examination of patients was performed according to the standards recommended by the Russian Association of Rheumatologists. International criteria were used to confirm the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE), idiopathic inflammatory myopathies (IIM), systemic sclerosis (SS), and lipodermatosclerosis (LDS). In 12 patients with indurations, pathological examination of biopsy specimens of skin and subcutaneous fatty tissue from the area of induration was performed, which allowed confirming the diagnosis of idiopathic lobular PN (ILPN) in 3 cases.

Four grades of calcification were distinguished according to the size and depth of the calcifications. In addition, considering the type of radiological changes and clinical manifestations, four subtypes of CP were identified: mousse-like, stone-like, mesh-like and lamellar-like.

Results and discussion. In the study group, the ratio of women to men was 3.6:1, and the mean age was 43.8 ± 7.6 years. On clinical examination we determined, in 60% of cases CP predominantly stone-like subtype (71.4%) of first grade (47.6%), which was significantly more frequently located on the upper and/or lower extremities and/or trunk (57.1%; $p=0.05$). Using clinical, laboratory and instrumental data, we confirmed the development of CP in ILPN ($n=3$), SLE ($n=3$), LDS ($n=21$), IIM ($n=5$), SS ($n=1$), and idiopathic CP ($n=9$) with a mean disease duration of 8.7 ± 2.4 years.

An increase in ESR and CRP levels occurred in different diseases, while urinary syndrome was associated with SLE (66.6%) and an increase in creatinine phosphokinase with IIM. Decreased calcium and 25-hydroxyvitamin D levels and increased phosphorus and parathyroid hormone levels were found in many patients studied.

Conclusion. In the absence of clear diagnostic criteria for CP in patients with PN, early diagnosis is critical for the development of an effective multidisciplinary treatment plan.

Keywords: lobular panniculitis; calciphylaxis; soft tissue calcification; diagnosis.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Datsina AV, Severinova MV. Dystrophic calciphylaxis in panniculitis: features of the clinical picture and diagnosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4):42–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-42-49

Многие заболевания, ассоциированные с панникулитом (Пн), вызывают большой интерес у отечественных и зарубежных ревматологов. Некоторые авторы предлагают группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным развитием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках (лобулах) выделяют в основном септальный и лобулярный панникулит (ЛПн) [1, 2]. Ярким представителем ЛПн является кальцифилаксия (КФ, или кальциноз) – редкий синдром, который относится в «болезням накопления», аномального отложения нерастворимых кальцинированных солей (аморфного фосфата кальция и карбоната кальция) в коже, подкожной жировой клетчатке (ПЖК) и органах, возникающий в результате различных причин: системных ревматических заболеваний (РЗ), травм, варикозного расширения вен, саркоидоза, злокачественных новообразований, инфекций, гиперфосфатемии и гиперкальциемии и др. [3–5]. Впервые кальциноз описали J. Bryant и W. White в 1898 г. [6], позже, в 1962 г., Н. Selye и соавт. [7] был предложен термин «кальцифилаксия».

Наиболее часто КФ возникает у женщин, особенно старшего возраста, принадлежащих к кавказской этнической группе, страдающих сахарным диабетом, ожирением, нарушением обмена кальция и фосфора, гипоальбуминемией, а также у пациентов, длительно находящихся на диализе [8, 9]. Выделяют физиологическую (процесс локализуется в костной ткани) и эктопическую формы КФ. В свою очередь, эктопическую (внескелетную) форму подразделяют на кальцификацию мягких тканей и сердечно-сосудистую, а последнюю – на клапанную и сосудистую, которую классифицируют на интимальную, медиальную и адвентициальную КФ артерий [3–5, 8, 9].

Наибольшее внимание ревматологов привлекает кальциноз мягких тканей, который в зависимости от этиологии, уровня кальция и фосфора в сыворотке крови может быть представлен семью типами: дистрофическим, метастатическим, идиопатическим, ятрогенным, уремическим, опухолевым, а также более редким, ассоциированным с трансплантатом (табл. 1) [10]. Наиболее часто встречается дистрофический кальциноз, который связан с РЗ (см. табл. 1) [11]. При системном склерозе (СС) распространенность данного типа составляет 18–49% [12], при дерматомиозите

(ДМ) у взрослых – 30%, а при ювенильном ДМ (ЮДМ) – 20–40% [4, 5, 13].

В зависимости от распространенности выделяют ограниченную и генерализованную формы кальциноза, последняя отличается поражением не только кожи и ПЖК, но и мышц и сухожилий [5].

Патогенез КФ остается неясным и рассматривается как сложная закономерная динамическая совокупность нескольких возможных механизмов развития: хронического воспаления, сосудистой гипоксии, антиангиогенных факторов и аномалий в белках костного матрикса [3–5, 7, 8].

Клиническая картина кальциноза при РЗ характеризуется плотными белесоватыми и/или гиперемизированными уплотнениями кожи и ПЖК, мышцы или сухожилия [9]. Чаше кальциноз локализуется на кистях (65–83%) [14], плечах (27%), голенях (10–22%) и бедрах (6,7%), реже – на туловище и ягодицах [15]. Размеры уплотнений колеблются от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Они могут оставаться бессимптомными или сопровождаться выраженной болью, отеком мягких тканей, инфицированными язвами или деформацией мягких тканей и суставов, компрессионной невропатией в виде мотормой и/или сенсорной полиневропатии, что приводит к функциональной недостаточности и утрате трудоспособности [16, 17]. Интересно, что при СС факторами риска развития кальциноза являются длительность заболевания [18], мужской пол [19], язвы пальцев, остеопороз и поражение внутренних органов, в частности ЛПн [20].

Кальциноз можно наблюдать и пальпировать при физикальном осмотре, однако только инструментальная визуализация позволяет подтвердить диагноз. При подозрении на КФ показано проведение стандартного лабораторного исследования крови (общий анализ, определение уровня азота мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, трансаминаз, альбумина, фосфора и кальция, паратиреоидного гормона, витамина D) и мочи (общий анализ и определение скорости клубочковой фильтрации), а также коагулограммы, изучение уровня антитромбина III, антифосфолипидных антител, СРБ. Необходимо также выявление аутоиммунных заболеваний [21, 22], злокачественных новообразований [9] и т. д. Предикторами низкого риска развития кальциноза являются антитела к антиполимеразе III [23] и TIF1γ [24].

Таблица 1. Классификация КФ [10]
Table 1. CP classification [10]

Тип КФ	Этиология и патогенез	Повышенный уровень кальция и/или фосфора в сыворотке крови	Заболевание	Клинические признаки
Дистрофический	Вторичный по отношению к повреждению ткани	Нет	СС, ДМ, смешанное заболевание соединительной ткани, ЛПн, реже СКВ	Формирование узелков, бляшек, обширных мелких кожных или крупных подкожных отложений, некротизирующие язвы на коже
Метастатический	Накопление кальция в коже и ПЖК	Да	Хроническая почечная недостаточность, гиперпаратиреоз, гипервитаминоз D, саркоидоз	Иногда твердые узелки в ПЖК, расположенные в основном вблизи крупных суставов
Идиопатический	Неизвестны. Нет предшествующего повреждения тканей или нарушения обмена веществ	Нет	Опухолевый кальциноз, кальцинированные субэпидермальные узелки (узловой кальциноз Вайнера), кальциноз мошонки	Множественные бессимптомные узелки, которые появляются в детстве или юности
Ятрогенный	Побочный эффект лечения	Нет	Изменения в области венопункции и как побочный эффект внутривенного введения растворов, содержащих кальций	Узелки в местах инъекций
Уремический	Кальцинирование стенок сосудов малого размера кожи и ПЖК с последующей ишемией	Нет/Да	Хроническая почечная недостаточность, другие неуретические причины	Подкожные инфарктные узелки и некротизирующие язвы на коже
Опухолевый (туморальный)	Часто наследственный характер	Повышение уровня фосфора в сыворотке, но нормальный уровень кальция		Большие подкожные отложения кальция вблизи суставов (на разгибательных поверхностях) и зон давления
Ассоциированный с трансплантатом		Нет	Трансплантация почки	Распространенный кальциноз

Первой линией инструментальной диагностики КФ является выполнение рентгенографии и УЗИ, чувствительность которого достигает 89% [25]. К новым перспективным методам относятся мультidetекторная компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) [9]. F. Bartoli и соавт. [26] предложили классифицировать КФ в соответствии с характером рентгенологических изменений и клинических проявлений, выделяя четыре ее подтипа: муссовый (белый мягкий, кремopodobный субстрат), каменный (один мелкий твердый камень или скопление множества камней), сетчатый (плотная диффузная тонкая каменная сетка) и пластинчатый (крупный однородный плоский агломерат).

Гистологические проявления КФ включают микрососудистое или внесосудистое обызвествление кожи, тромбоз и фиброз интимы на фоне хронического воспаления с многочисленными пенистыми макрофагами и гигантскими многоядерными клетками [27]. Для верификации диагноза биопсия кожи и ПЖК выполняется редко, в связи с развитием многих осложнений (инфицирование раны и др.).

В настоящее время терапия заболевания представляет определенные трудности, так как отсутствует единый протокол ведения пациентов и лечение проводится большей частью эмпирически, с учетом активности и тяжести проявлений КФ. Некоторые авторы предлагают применять противовос-

палительные средства, тиосульфат натрия и бисфосфонаты [28], другие отдают предпочтение витамину К, дилтиазему, колхицину, варфарину [29]. Обсуждается возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов — деносумаба [30], ритуксимаба [31], тофацитиниба [32], ингибитора интерлейкина (ИЛ) 1 β канакинумаба [33, 34], а также проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [35] и т. д.

Учитывая, что на сегодняшний день в литературе содержатся противоречивые данные о КФ, **цель** исследования — на основании многолетнего проспективного наблюдения оценить частоту развития и значение этого заболевания у пациентов с Пн.

Материал и методы. С 2018 по 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) обследовано 217 пациентов с направительными диагнозами «узловатая эритема» или «панникулит». В 19,3% случаев (9 мужчин и 33 женщины в возрасте 37–72 лет) подтверждено наличие КФ (табл. 2). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой в 2013 г. У всех участников исследования получено информированное согласие.

Для характеристики поражения кожи и ПЖК оценивали распространенность и окраску уплотнений, а также интенсивность боли при пальпации, которую определяли по ви-

Таблица 2. Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с КФ (n=42)
Table 2. Clinical and laboratory characteristics of patients with CP (n=42)

Показатель	Значение
Пол, n (%):	
мужчины	9 (21,4)
женщины	33 (78,5)
Основное заболевание, n (%):	
ИЛПн	3 (7,1)
ЛДС	21 (50)
СКВ	3 (7,1)
ИВМ	5 (12)
СС	1 (2,3)
ИКФ	9 (21,4)
Форма КФ, n (%):	
ограниченная	38 (90,4)
генерализованная	3 (7,1)
Степень КФ, n (%):	
1-я	20 (47,6)
2-я	10 (24)
3-я	6 (14,2)
4-я	6 (14,2)
Подтип КФ, n (%):	
муссовый	2 (4,7)
каменный	30 (71,4)
сетчатый	4 (9,5)
пластинчатый	6 (14,2)
Локализация КФ, n (%):	
верхние или нижние конечности	24 (57,1)
либо туловище	
верхние и нижние конечности	5 (12)
верхние и нижние конечности, туловище	11 (26,1)
Боль уплотнения по ВАШ, мм, M±σ	63,6±11,2
Язвы кожи и ПЖК, n (%)	13 (31)
Лихорадка >37 С°, n (%)	10 (23,8)
Температура тела, С°, M±σ	37,6±0,7
Суставной синдром, n (%)	21 (50)
Миастения, n (%)	2 (4,7)
Повышение СОЭ >30 мм/ч, n (%)	16 (38)
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч, M±σ	37,4±12,7
СРБ >5,0 мг/л, n (%)	13 (30,9)
СРБ, мг/л, M±σ	16,2±3,4
Мочевой синдром, n (%)	2 (4,7)

Примечание. ИКФ – идиопатическая кальцифилаксия.

зуальной аналоговой шкале (ВАШ) при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги исследователя. Мануальное мышечное тестирование проводилось согласно рекомендациям IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group) [36]. Определяли объем движений в горизонтальной и вертикальной плоскостях.

Выделяли четыре степени кальциноза в зависимости от размера и глубины расположения кальцинатов: 1-я степень – кальцинаты не пальпируются, но диагностируются при УЗИ и/или рентгенографии; 2-я степень – имеются множественные небольшие пальпируемые участки; 3-я степень – выявляются более крупные и многочисленные пальпируемые участки; 4-я степень – обнаруживаются обширные участки с крупными отложениями с изъязвлениями или без них [37]. Индентификация кальцификатов проводилась в соответствии с моделью, разработанной F. Bartoli и соавт. [26], по форме и консистенции кальцификатов при пальпации с использованием инструментальных методов исследования (УЗИ и КТ/МРТ мягких тканей).

Диагноз системной красной волчанки (СКВ) верифицирован согласно диагностическим критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) и ACR (American College of Rheumatology) 2012 г. [38], идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) – по классификационным критериям рабочей группы International Myositis Classification Criteria Project/ ACR и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [39], СС – на основании критериев ACR/ EULAR 2013 г. [40], липодерматосклероза (ЛДС) – в соответствии с международной классификацией хронической венозной недостаточности (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology, CEAP, 2022) [41].

Лабораторные и инструментальные исследования проводили по единому алгоритму, включавшему стандартные клинические методы, а также определение биохимических (сывороточной концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминонотрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, креатинфосфокиназы – КФК, – креатинина, мочевины, общего белка с фракциями, фосфора и кальция, паратиреоидного гормона – ПТГ, – витамина D) и иммунологических (СРБ, ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора, антител к двуспиральной ДНК, Scl70, центромерам, Jo1, белковым компонентам малого ядерного нуклеотида – U-1-РНК, – антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к кардиолипину IgM/IgG, β₂-гликопротеину, IgM, IgA, IgG) показателей; исследовали D-димер, коагулограмму, выполняли КТ органов грудной клетки. По данным игольчатой электромиографии оценивали наличие воспалительной активности мышц. У 12 больных с уплотнениями осуществляли патоморфологическое исследование биоптатов кожи и ПЖК из области уплотнения, что позволило в 3 случаях подтвердить диагноз идиопатического лобулярного панникулита (ИЛПн).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывали с помощью медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]), минимума и максимума (min-max) выявленных значений; качественные переменные – с указанием абсолютного количества и доли объектов в выборке, имеющих изучаемый признак. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследуемой группе соотношение женщин и мужчин составляло 3,6:1, средний возраст – $43,8 \pm 7,6$ года. При клиническом обследовании в 60% случаев определялась КФ, преимущественно каменного подтипа (71,4%) 1-й степени (47,6%), которая значимо чаще наблюдалась на верхних и/или нижних конечностях и/или на туловище (57,1%; $p = 0,05$; см. табл. 2). Интересно, что сетчатый кальциноз выявлялся на нижних конечностях, а пластинчатый – на бедрах (рис. 1, а) и туловище, реже – на плечах. У всех пациентов отмечалась болезненность разной интенсивности при пальпации в области кальцинатов. При муссовом и пластинчатом подтипах и 4-й степени кальциноза она носила умеренный характер – в среднем $39 \pm 7,2$ мм по ВАШ, тогда как при каменном и сетчатом, а также при 2–3-й степени кальциноза достигала в среднем $81 \pm 8,4$ мм. В 31% случаев выявлен язвенный дефект кожи, который встречался при всех подтипах, но преимущественно при 3-й и 4-й степени кальциноза ($p < 0,04$). Повышение температуры тела зафиксировано в 23,8% случаев. У 21 (50%) больного выявлен

суставной синдром ($p < 0,001$), характеризовавшийся у 17 пациентов полиартралгиями. У 23% больных имелся полиили олигоартрит с поражением коленных и/или лучезапястных суставов. Мышечная слабость обнаружена в 2 случаях. При физикальном осмотре у 19 пациентов наблюдались сетчатое ливедо (100%), синдром Рейно (31,5%), эритема на лице (10,5%) и туловище и эритема Готтрона, параорбитальный гелиотропный отек, энантема, амимичность лица, симптом «кисетного рта» (по 5,2%).

При лабораторном обследовании у 16 пациентов выявлено увеличение СОЭ в среднем до $37,4 \pm 12,7$ мм/ч и у 13 – повышение уровня СРБ в среднем до $16,2 \pm 3,4$ мг/л (см. табл. 2), которые значимо ассоциировались с субфебрильной температурой тела ($p < 0,05$), суставным синдромом ($p < 0,03$), каменным подтипом ($p < 0,05$) и язвенными дефектами кожи ($p < 0,02$). У 3 пациентов зафиксировано повышение концентрации КФК в среднем до $614,2 \pm 126,4$ Ед/л, другие биохимические показатели были в пределах нормы. У большинства пациентов (78,5%) имелся нормальный уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, у 12% – пониженный уровень кальция, у 7,1% – повышенный уровень фосфора. У 11 пациентов зафиксировано увеличение концентрации ПТГ и у 12 – снижение уровня 25-гидроксивитамина D. В 4,7% случаев установлено поражение почек, которое сопровождалось мочевым синдромом. Наличие кальциноза у всех больных подтверждено при УЗИ (рис. 1, б) и КТ мягких тканей (рис. 2, а). Результаты комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования подтвердили развитие КФ у 3 пациентов с ИЛПн, у 3 с СКВ, у 21 с ЛДС, у 1 с СС, у 5 с ИВМ (у 4 с ДМ, в том числе у 3 с амиопатическим вариантом, и у 1 с ЮДМ), ИКФ выявлена в 9 случаях (см. табл. 2). Длительность заболеваний составляла в среднем $8,7 \pm 2,4$ года. Кальциноз развивался в среднем через $5,6 \pm 0,7$ года после дебюта основного заболевания, причем при ЛДС, ИЛПн, СКВ и ИКФ он впервые диагностирован во время проведения данного исследования.

Анализ КФ в зависимости от нозологической принадлежности выявил ряд интересных особенностей. Так, у мужчин она встречалась только при ЛДС (38%) и ИКФ (11,1%), $p < 0,05$. Генерализованная форма, 3–4-я степень кальциноза, сетчатый и пластинчатый подтипы ассоциировались с ИВМ (рис. 2, б), тогда как с другими заболеваниями были связаны ограниченная форма и 1–2-я степень кальциноза ($p < 0,002$). При ИВМ и ИКФ отмечалось некоторое сходство клинической картины КФ, которая проявлялась 2–4-й степенью кальциноза, но с разнообразными подтипами ($p < 0,04$).

При оценке данных клинического исследования и КТ мягких тканей было показано, что для СС был характерен муссовый подтип КФ, для ИЛП и ЛДС – каменный, а для СКВ – каменный и сетчатый. Локализация процесса при РЗ и ИКФ существенно не различалась, кроме ЛДС, для которого типично поражение голени ($p < 0,001$). Язвенные дефекты отмечались у пациента с СС, у 4 (44,4%) больных с ИКФ (см. рис. 1, а), у 7 (33,3%) с ЛДС и у 1 (33,3%) с СКВ. Они ассоциировались с выраженной болезненностью при пальпации ($69,4 \pm 12,1$ мм по ВАШ). Повышение температуры тела зафиксировано у всех пациентов с ИЛПн и СКВ, у 2 (40%) с ИВМ и у 2 (22,2%) с ИКФ. Суставной синдром встречался при всех нозологиях, кроме СС, а мышечная слабость – только при ИВМ. Повышение СОЭ и уровня СРБ отмечались при разных заболеваниях. Мочевой синдром ассоциировался

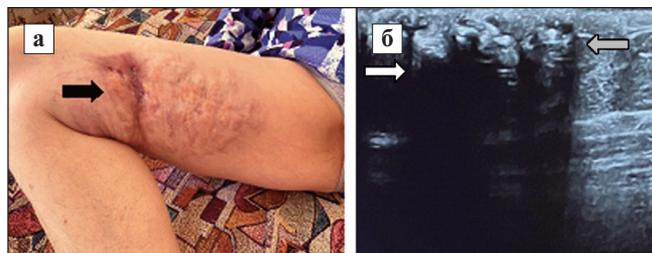


Рис. 1. Пациентка М., ИКФ: а – пластинчатый подтип, 4-я степень, язвенный дефект на медиальной поверхности бедер (стрелка); б – УЗИ данного участка с кальцинатами (серая стрелка) и затухание под ними УЗИ-луча (белая стрелка)

Fig. 1. Patient M., idiopathic calciphylaxis: a – lamellar subtype, grade 4, ulcerative defect on the medial surface of the thighs (arrow); b – ultrasound of this area with calcifications (grey arrow) and attenuation of the ultrasound beam below (white arrow)

с СКВ (66,6%), а повышение уровня КФК – с ИВМ. Пониженный уровень кальция и 25-гидроксивитамина D, а также повышенное содержание фосфора и ПТГ встречалось при всех изучаемых нозологиях. Для уточнения влияния этих параметров на развитие кальциноза необходима более представительная выборка пациентов.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи и ПЖК проведено у 12 пациентов (у 3 с ИЛПн, у 4 с ЛДС, у 1 с СКВ, у 4 с ИКФ). При этом выявлялись фокусы липонекроза с наличием (при СКВ) или отсутствием (при ИЛПн) деструктивного васкулита, склерозом артериол (при ЛДС) и образованием микротромбозов (при ИКФ), приводящих к хронической ишемии тканей. Кальцинаты состояли в основном из фосфорнокислого и углекислого кальция и при окраске гематоксилином и эозином отчетливо определялись в виде зерен и скоплений между пучками соединительной ткани кожи и ПЖК. Между отложениями нередко встречались эпителиоидные клетки и гранулематозные изменения.

На момент включения в исследование 42,8% больных с ИЛПн, СКВ, ИВМ, СС и единичные пациенты с ЛДС ($n=4$) и ИКФ ($n=2$) принимали глюкокортикоиды в средней дозе $17,4 \pm 1,2$ мг/сут в течение $6,7 \pm 1,8$ года. Иммунодепрессанты получали 12 (28,5%) пациентов с ИЛПн, СКВ, ИВМ и СС, гидроксихлорохин – 18 (43%; 12 с ЛДС и 6 с ИКФ), нестероидные противовоспалительные препараты – 24 (57,1%; 18 с ЛДС и 6 с ИКФ), антибактериальные средства – 7 (16,6%; 3 с ЛДС и 4 с ИКФ), колекальциферол – 24 (57,1%; 5 с РЗ; 13 с ЛДС и 6 с ИКФ). Предшествующая терапия КФ была эффективна у 7 (16,6%) больных (6 с ЛДС и 1 с ИКФ), у 24 пациентов эффект отсутствовал. В 11 (29,1%) случаях наблюдалось ухудшение, проявлявшееся увеличением числа кальцинатов и/или площади поражения при ИКФ ($n=4$), ЛДС ($n=4$), ИВМ ($n=2$), ИЛПн ($n=1$).

Обсуждение. Наличие кальцинатов значительно влияет на качество жизни пациентов с РЗ, в то же время клинические исследования, посвященные изучению таких изменений у пациентов с Пн, не проводились. Нередко в клинической практике подкожные отложения кальция случайно выявляются при инструментальном обследовании по другому поводу. Насколько нам известно, настоящая работа – первое исследование, в котором у пациентов с Пн всесторонне изучалось клиническое значение КФ, подтвержденной только в 19,3% наблюдений, тогда как ее распространенность при ДМ и СС достигает 40–49% соответственно [5, 11, 12]. Среди больных



Рис. 2. Пациентка С., амиопатический вариант ДМ, с последующим развитием кальциноза: а, б — КТ брюшной полости. Сетчатый подтип, 3-я степень (стрелка); в — диффузное плотное резко болезненное уплотнение в левом мезогастринии и гипогастрии (стрелки)

Fig. 2. Patient S., amyopathic variant of dermatomyositis, with subsequent development of calcifications: a, b — abdomen CT scan. Reticulated subtype, 3rd degree (arrow); c — diffuse, dense, sharply painful induration in the left mesogastrium and hypogastrium (arrows)

преобладали женщины ($p < 0,03$), у которых значимо чаще встречался ограниченный ($p < 0,002$) каменный ($p < 0,002$) дистрофический кальциноз 1-й степени ($p < 0,05$) с локализацией на плечах и нижних конечностях ($p = 0,05$). Аналогичный результат получен F. Bartoli и соавт. [26], которые у 52 (среди них 50 женщин) из 112 пациентов с СС выявили кальциноз с преобладанием ограниченного (88,4%) каменного подтипа (91,4%) на кистях (64,9%). КФ локализуется преимущественно на верхних и нижних конечностях, что продемонстрировано не только в нашем исследовании, но в других работах [3–5, 8–13, 19, 21, 23, 26, 29]. Вероятно, это обусловлено микро-травматизацией или сдавлением, которые способствуют развитию пролиферативной облитерирующей васкулопатии [14]. Кальциноз может быть безболезненным, но при наличии воспаления, инфекции, изъязвления или сдавления нерва сопровождается значительной болезненностью [42], что было показано и в нашей работе.

У 45,2% пациентов мы наблюдали сетчатое ливедо, которое преимущественно проявлялось на ранних стадиях КФ и было обусловлено изменением кровоснабжения кожи [43]. Каждая кожная артериола, берущая начало глубоко в дерме, образует в коже конус на поверхности с круглым основанием от 1 до 3 см и вершиной в глубине. На границах каждого конуса находятся области «водораздела» с относительно сниженным кровотоком, которые уязвимы для ишемии. При окклюзии подкожных и кожных артериол ишемия развивается преимущественно в областях «водораздела», не затрагивая центральные участки, что приводит к изменению цвета кожи [44, 45].

Одним из важных результатов данной работы является диагностика основного заболевания, на фоне которого была выявлена КФ, — это ИЛПн, СКВ, ИВМ, СС, ЛДС и ИКФ. Интересно, что кальциноз при этих заболеваниях развился в среднем через $5,6 \pm 0,7$ года после появления первых признаков болезни. Следует отметить, что поражение почек в

виде мочевого синдрома наблюдалось только у 2 (4,7%) больных СКВ, что ставит под сомнение теорию развития КФ у больных с патологией почек [46]. К другим провоцирующим факторам появления кальциноза относят нарушение гомеостаза кальция и фосфата, включающее гиперфосфатемию, гиперкальциемию, гипер- и гипопаратиреоз [47]. Кроме того, дефицит витамина К значительно увеличивает риск развития этой патологии [48]. Наконец, ожирение и сахарный диабет являются предикторами возникновения кальциноза [49]. В настоящем исследовании мы не можем подтвердить эти выводы, что требует дальнейшего изучения клинического материала.

По-видимому, на развитие КФ при Пн может влиять повышение уровня ИЛ1, ИЛ6, ИЛ1 β и фактора некроза опухоли α , высвобождаемых моноцитами или макрофагами, которые препятствуют остеогенной дифференцировке клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) и способствуют остеогенной транскрипции [50]. Помимо этого, зрелые адипоциты, подвергшиеся воздействию высокой концентрации фосфата, могут индуцировать фенотипическую трансформацию КГМС путем высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста А, лептина или секретируемого карбоксилированного матриксного белка Gla (MGP), тем самым приводя к кальцификации [51]. Состояние гиперкоагуляции, вероятно, создает благоприятные условия для КФ [52]. Однако некоторые ученые считают, что стеноза просвета и низкого давления в сосудистой системе кожи при КФ достаточно для развития тромбоза, при котором с большей вероятностью блокируются крупные сосуды; следовательно, само состояние гиперкоагуляции вряд ли вызовет повреждение кожи, связанное с КФ [53]. Эндотелиальные клетки могут способствовать развитию КФ сосудов посредством остеондральной трансдифференцировки, апоптоза и усиления связи с клетками сосудистой стенки [54]. Возможно, в будущем исследователи смогут использовать новую трехклеточную двумерную модель для дальнейшего изучения взаимодействия между различными типами клеток в процессе развития КФ [55].

Заключение. В настоящее время нет единого мнения относительно факторов риска развития, патогенеза и диагностики КФ при Пн и других РЗ. Она может имитировать различные заболевания соединительной ткани, и ее диагностика бывает затруднена, особенно у пациентов без уремии. Данные литературы и настоящего исследования могут способствовать лучшему пониманию механизмов развития кальцинозов и определению подходов к лечению данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Llamas-Velasco M, Fraga J, Sanchez-Schmidt JM, et al. Neutrophilic Infiltrates in Panniculitis: Comprehensive Review and Diagnostic Algorithm Proposal. *Am J Dermatopathol.* 2020 Oct;42(10):717-730. doi: 10.1097/DAD.0000000000001597.

2. Егорова ОН, Белов БС, Глухова СИ, Раденска-Лоповок СГ. Панникулит в современной ревматологии. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):33-38. [Egorova ON, Belov BS, Glukhova SI, Radenska-Lopovok SG. Panniculitis in modern

rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92(5):33-38. (In Russ.).]

3. Zoller ES, Rizzo M, Harris A. Understanding calcinosis cutis. *JAAPA.* 2020 Nov;33(11): 25-28. doi: 10.1097/01.JAA.0000718276. 11292.e2.

4. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):317-325. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.006.
5. Le C, Bedocs PM. Calcinosis Cutis. StatPearls Publishing; 2023.
6. Bryant J, White W. A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis, in a child aged six months. *Guys Hosp Rep*. 1898;55:17-20.
7. Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1962 Oct;71:554-8. doi: 10.1210/endo-71-4-554.
8. Sowers K, Hayden M. Calcific uremic arteriopathy: Pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2010 Mar-Apr;3(2):109-21. doi: 10.4161/oxim.3.2.11354.
9. Baby D, Upadhyay M, Joseph MD, et al. Calciphylaxis and its diagnosis: a review. *J Family Med Prim Care*. 2019 Sep 30;8(9):2763-2767. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc58819.
10. Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of Calcinosis Cutis in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2022 Sep;49(9):980-989. doi: 10.3899/jrheum.211393. Epub 2022 May 15.
11. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther*. 2012 Mar-Apr;25(2):195-206. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01492.x.
12. Davuluri S, Lood C, Chung L. Calcinosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Nov 1;34(6):319-327. doi: 10.1097/BOR.0000000000000896. Epub 2022 Aug 19.
13. Антелава ОА, Егорова ОН, Белов БС и др. Панникулит при дерматомиозите. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):227-232. [Antelava OA, Egorova ON, Belov BS, et al. Panniculitis in dermatomyositis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):227-232. (In Russ.)].
14. Gauhar R, Wilkinson J, Harris J, et al. Calcinosis preferentially affects the thumb compared to other fingers in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2016 Jul;45(4):317-20. doi: 10.3109/03009742.2015.1127412. Epub 2016 Jan 26.
15. Cruz-Dominguez MP, Garcia-Collinot G, Saavedra MA, et al. Clinical, biochemical, and radiological characterization of the calcinosis in a cohort of Mexican patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2017 Jan;36(1):111-117. doi: 10.1007/s10067-016-3412-9. Epub 2016 Oct 7.
16. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Jun;34(6):805-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.016.
17. Al Mehmadi BA, To FZ, Anderson MA, Johnson SR. Epidemiology and treatment of peripheral neuropathy in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2021 Dec;48(12):1839-1849. doi: 10.3899/jrheum.201299. Epub 2021 Jul 18.
18. Pai S, Hsu V. Are there risk factors for scleroderma-related calcinosis? *Mod Rheumatol*. 2018 May;28(3):518-522. doi: 10.1080/14397595.2017.1349594. Epub 2017 Jul 19.
19. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
20. Avouac J, Mogavero G, Guerini H, et al. Predictive factors of hand radiographic lesions in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):630-3. doi: 10.1136/ard.2010.134304. Epub 2010 Dec 3.
21. Mierau R, Moinszadeh P, Riemekasten G, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R172. doi: 10.1186/ar3495. Epub 2011 Oct 21.
22. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1984 Feb;27(2):125-31. doi: 10.1002/art.1780270202.
23. Baron M, Pope J, Robinson D, et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2148-2155. doi: 10.1093/rheumatology/kew313. Epub 2016 Sep 4.
24. Chung MP, Richardson C, Kirakossian D, et al; International Myositis Assessment; Clinical Studies Group (IMACS) Calcinosis Scientific Interest Group. Calcinosis biomarkers in adult and juvenile dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102533. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102533. Epub 2020 Mar 28.
25. Freire V, Bazeli R, Elhai M, et al. Hand and wrist involvement in systemic sclerosis: US features. *Radiology*. 2013 Dec;269(3):824-30. doi: 10.1148/radiol.13121994. Epub 2013 Oct 28.
26. Bartoli F, Fiori G, Braschi F, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Sep;55(9):1610-4. doi: 10.1093/rheumatology/kew193. Epub 2016 May 30.
27. Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Management of cutaneous calciphylaxis. *Adv Ther*. 2020 Dec;37(12):4797-4807. doi: 10.1007/s12325-020-01504-w
28. Chang JJ. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2019 May;32(5):205-215. doi: 10.1097/01.ASW.0000554443.14002.13.
29. Balin SJ, Wetter DA, Andersen LK, Davis MD. Calcinosis cutis occurring in association with autoimmune connective tissue disease: the Mayo Clinic experience with 78 patients, 1996-2009. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):455-62. doi: 10.1001/archdermatol.2011.2052. Epub 2011 Dec 19.
30. Cucchiari D, Torregrosa JV. Calciphylaxis in patients with chronic kidney disease: a disease which is still bewildering and potentially fatal. *Nefrologia*. 2018 Nov-Dec;38(6):579-86. doi:10.1016/j.nefro.2018.09.001
31. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):247-254. doi: 10.1093/rheumatology/kew396. Epub 2016 Nov 11.
32. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-kinase inhibitor tofacitinib — a report of two cases. *J Autoimmun*. 2019 Jun;100:131-136. doi: 10.1016/j.jaut.2019.03.003. Epub 2019 Mar 9.
33. Петухова ВВ, Идрисова РВ, Снегирева ЛС и др. Первичный опухолевый (туморальный) кальциноз — редкое заболевание в практике ревматолога и ортопеда: опыт применения ингибитора интерлейкина-1 в сочетании с хирургической коррекцией. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2019;7(3):85-92. [Petukhova VV, Idrisova RV, Snegireva LS, et al. Primary tumor (tumoral) calcification is a rare disease in the practice of a rheumatologist and orthopedist: experience with the use of an interleukin-1 inhibitor in combination with surgical correction. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2019;7(3):85-92. (In Russ.)].
34. Dauchez A, Souffir C, Quartier P, et al. Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis with galnt3 mutation: transient response to anti-interleukin-1 treatments. *JBMJ Plus*. 2019 Mar 6;3(7):e10185. doi: 10.1002/jbm4.10185
35. Mandelbrot DA, Santos PW, Burt RK, et al. Resolution of SLE-related soft-tissue calcification following haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transpl*. 2008 Aug; 23(8):2679-2684. doi: 10.1093/ndt/gfn036.
36. Антелава ОА, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности и повреждения при идиопатических воспалительных миопатиях. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):59-62. [Antelava OA, Nasonov EL. Modern methods for assessing activity and damage in idiopathic inflammatory myopathies. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;(1):59-62. (In Russ.)].
37. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med*. 1987 Jul;83(1):72-6. doi: 10.1016/0002-9343(87)90499-2.
38. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al.

- Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
39. Aggarwal R, Rider L, Ruperto N, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017 May;76(5):792-801. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211400.
40. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria For Systemic Sclerosis: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
41. Maeseneer M, Stavros K, Kakkos SK, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
42. Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, et al. Four dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1gamma, anti-NXP2, anti-SAE and anti-MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian cohort. *Autoimmun Rev.* 2014 Dec;13(12):1211-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.011.
43. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018 Jul 26;379(4):399-400. doi: 10.1056/NEJMc1807324.
44. Champion RH. Livedo reticularis. A review. *Br J Dermatol.* 1965 Apr;77:167-79. doi: 10.1111/j.1365-2133.1965.tb14627.x.
45. Sajjan VV, Lunge S, Swamy MB, Pandit AM. Livedo reticularis: a review of the literature. *Indian Dermatol Online J.* 2015 Sep-Oct;6(5):315-21. doi: 10.4103/2229-5178.164493.
46. Chiriac A, Grosu OM, Terinte C, Pertea M. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) calls into question the validity of guidelines of diagnosis and treatment. *J Dermatolog Treat.* 2020 Aug;31(5):545-548. doi: 10.1080/09546634.2019.1618435.
47. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, et al. A nationally representative study of calcific uremic arteriopathy risk factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov;27(11):3421-3429. doi: 10.1681/ASN.2015091065. Epub 2016 Apr 14.
48. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1717-22. doi: 10.1681/ASN.2016060651.
49. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Apr;56(4):569-79. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.065. Epub 2006 Dec 1.
50. Tintut Y, Patel J, Territo M, et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):650-655. doi: 10.1161/hc0502.102969.
51. Chen NX, O'Neill K, Akl NK, Moe SM. Adipocyte induced arterial calcification is prevented with sodium thiosulfate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jun 20;449(1):151-156. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.005.
52. El-Azhary RA, Patzelt MT, McBane RD, et al. Calciphylaxis: a disease of pannicular thrombosis. *Mayo Clin Proc.* 2016 Oct;91(10):1395-1402. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.026.
53. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Mar;58(3):458-471. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.006.
54. Zhang YX, Tang RN, Wang LT, Liu BC. Role of crosstalk between endothelial cells and smooth muscle cells in vascular calcification in chronic kidney disease. *Cell Prolif.* 2021 Mar;54(3):e12980. doi: 10.1111/cpr.12980.
55. Noonan J, Grassia G, MacRitchie N, et al. A novel triple-cell two-dimensional model to study immune-vascular interplay in atherosclerosis. *Front Immunol.* 2019 Apr 24;10:849. doi: 10.3389/fimmu.2019.00849. eCollection 2019.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.04.2023/19.06.2023/23.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственных заданий 1021051402790-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article has been conducted within scientific topic № 1021051402790-6 as a part of the government task.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Северинова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3444-7682>