

БОЛЕЗНИ ОТЛОЖЕНИЯ ПИРОФОСФАТА КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТА КАЛЬЦИЯ ОСНОВНОГО

Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Освещены вопросы диагностики и лечения болезней отложения пирофосфата кальция и фосфата кальция основного. Рассмотрены ведущие клинические и рентгенологические синдромы, возможности дифференциальной диагностики с другими суставными патологиями. Описаны принципы локальной и системной терапии этих нозологий.

Ключевые слова: микрокристаллический артрит, пирофосфат кальция, гиалиновый хрящ, синовит, псевдоподагра, фосфат кальция, периартрит, кальцификаты.

БОЛЕЗНЬ ОТЛОЖЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПИРОФОСФАТА КАЛЬЦИЯ — ПИРОФОСФАТНАЯ АРТРОПАТИЯ

Факты о болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция:

- Это заболевание людей пожилого возраста.
- Любой острый моно-, олиго- или полиартрит с дебютом после 55 лет подозрителен на пирофосфатную артропатию.
- Пирофосфатную артропатию необходимо исключать
 - у пациентов с симптомами, напоминающими серонегативный ревматоидный артрит, впервые появившимися после 55 лет,
 - у пациента с клиникой остеоартрита в атипичных суставах (локтевых, плечевых, лучезапястных, пястно-фаланговых),
 - при наличии симптомов ревматической полимиалгии.
- Подтверждает диагноз наличие кристаллов пирофосфата Са в синовиальной жидкости (исследование проводится в поляризационном микроскопе).

Отложение кристаллов кальция пирофосфата дигидрата в гиалиновом и волокнистом (межпозвонковые диски, симфиз, мениски коленных суставов) хряще приводит к **хондрокальцинозу**. Реже отложение происходит в сухожилиях, связках, синовиальных оболочках и суставных капсулах.

Эпидемиология

Соотношение мужчин и женщин 1:1,7. Манifestирует заболевание в возрасте до 50 лет. Рентгенологические проявления до 55 лет редки. В возрасте от 65 до 75 лет частота выявления рентгенологических признаков 10–15%, после 85 лет — 30–60%.

Поэтому можно констатировать, что основной фактор развития псевдоподагры — старение!

Пол и ожирение не являются факторами риска!

Ранняя симптоматика (в возрасте 35–40 лет) типична для семейных форм заболевания с ауто-сомно-доминантным наследованием, для которых характерно

- преобладание лиц мужского пола,
- поражение аксиального скелета: кальци-наты межпозвонковых дисков и крестцо-во-подвздошных сочленений,
- яркая выраженность симптоматики.

Наиболее часто поражается коленный сустав (гиалиновый хрящ, мениски), следующий по частоте — запястный сустав (трехгранный волокнистый хрящ).

Этиология

Предрасполагает к развитию хондрокальциноза остеоартрит за счет снижения концентрации протеогликана и активации метаболизма хондроцитов.

Гемохроматоз и гиперпаратиреоз характеризуется повышенным уровнем кальция пирофосфата. Приступы псевдоподагры могут быть первой манифестацией этих заболеваний.

Также ассоциированными состояниями могут быть гипомagneмия, болезнь Вильсона-Коно-валова, гипофосфатазия, амилоидоз, болезнь Педжета.

Также возможно сочетание пирофосфатной артропатии с подагрой, охронозом, гипокальциу-рической гиперкальциемией, сахарным диабетом, X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом.

В анамнезе у пациентов может быть травма су-става и/или менискэктомия.

Наследственная форма: аутосомно-доминант-ный синдром, результат мутации гена ANKN.

Патогенез

Развитию пирофосфатной артропатии способствуют:

- увеличение концентрации кальция в сыворотке (повышает образование кристаллов),
- увеличение концентрации железа и меди (усиление нуклеации кристаллов),
- гипомагнемия (способствует образованию кристаллов),
- наличие множественных изменений в хряще при ОА (способствует отложению кристаллов).

Клинические варианты:

1. Псевдоподагра (острый моно или олигоартрит) — 89%
2. Псевдоревматоидный артрит (синовит суставов кистей, полиартрит) — 11%
3. Псевдоостеоартрит (острые атаки (ОА с атаками) на фоне хронических симптомов (ОА без атак))
4. Псевдонеуротрофический (тяжелая деструкция суставов и нейропатия)
5. Бессимптомный (хонрокальциноз при инструментальных исследованиях, как правило, в коленных суставах)
6. Другие:
 - отложение кристаллов пирофосфата в виде тофусов,
 - отложение в позвоночнике, вокруг атлanto-аксиального сустава по типу «синдрома коронки зуба»,
 - стеноз позвоночного канала из-за отложения кристаллов в желтых связках и /или поперечных связках атланта,
 - шейная миелопатия,
 - острая боль в шее,
 - симптомы менингизма при высвобождении кристаллов,
 - депозиты в сухожилиях и связках (чаще в ахилловом, сухожилиях трехглавой и запирательной мышц)
 - кальцинаты осевого скелета: межпозвоночных дисков и крестцово-подвздошных сочленений.

Клинические проявления

Острый синовит (псевдоподагра) (тип А)

Приступы псевдоподагры типичны для женщин!

Часто дебют заболевания проявляется внезапным острым воспалением коленного сустава, возможен выпот, повышение локальной температуры кожи над суставом и температуры тела. Реже могут поражаться суставы запястья, плечевой, локтевой и голеностопный суставы.

Первый плюснефаланговый сустав практически никогда не поражается!

При поражении лучезапястного и локтевого суставов возможно развитие туннельных синдромов.

Максимальные проявления фиксируются в течение 6–24 часов, полное разрешение синовита возможно через 1–3 недели.

«Малые атаки» псевдоподагры: резкая, но непродолжительная (2–3 ч) боль без отека сустава, проходящая самостоятельно.

Необходимо помнить, что возможно одновременное сочетание подагры и псевдоподагры, а также наличие инфекции в суставе!

У пациента возможно развитие синовита на фоне:

- общего инфекционного заболевания или инфекции сустава,
- острого заболевания (инфаркт миокарда, язва желудка и др.)
- прямой травмы сустава,
- хирургического вмешательства,
- паратиреоидэктомии,
- переливания крови и жидкостей,
- тироксинзамещающей терапии,
- введение в сустав гиалуронатов с высоким содержанием фосфатов (синвиск),
- применение внутривенных бисфосфонатов за счет быстрого купирования гиперкальцемии,
- введение колониестимулирующего фактора за счет стимуляции нейтрофилов.

Типично отсутствие гиперурикемии и факторов риска подагры.

Псевдоревматоидный артрит (тип В)

Примерно в 5% случаев поражаются 2–3 пястно-фаланговые суставы кистей с тенденцией к симметричности. Также вовлекаются локтевые, лучезапястные, коленные суставы. Отмечается боль, отек, скованность непродолжительные, приступообразного характера со склонностью к спонтанному купированию.

При рентгенографии костных эрозий нет, выявляются признаки хондрокальциноза.

Имеется сходство симптоматики с ревматоидным артритом, но при этом нет лабораторной воспалительной активности и системных проявлений.

Псевдоостеоартрит (тип С и D)

Псевдоостеоартрит — самая частая клиническая форма. Наблюдается примерно у 50% больных.

Симптомы хронического артрита чаще выявляются у женщин пожилого возраста. Поражается преимущественно коленный сустав. Иногда — та-

зобедренный сустав. Также вовлекаются суставы, не типичные для первичного остеоартрита — лучезапястные, запястные, пястно-фаланговые. Локтевые и плечевые. Возможна отечность суставов, утренняя скованность, боли при движении, ограничение объема движений.

Иногда на фоне хронического процесса возникают приступы псевдоподагры (тип С).

Рентгенологически в пораженных суставах выявляются признаки хондрокальциноза.

При отложении кристаллов в мягких тканях развивается тендинит, бурсит или периаартрит, чаще всего около плечевого, локтевого, коленного суставов.

Псевдоанкилозирующий спондилит (тип D as)

Это вариант с преимущественным поражением позвоночника со стойким болевым синдромом и скованностью.

Кристаллы пирофосфата кальция откладываются в межпозвонковых дисках, суставном хряще, синовиальной оболочке, в желтых связках, межостистых сумках и крестцово-подвздошных сочленениях.

Наблюдается кальцификация межпозвонковых дисков без захвата передней продольной связки, дугоотростчатых суставов. На рентгенограммах выявляются неспецифические изменения в виде уменьшения высоты межпозвонковых дисков, склероз субхондральных отделов позвонков, остеофиты.

Встречается отложение кристаллов пирофосфата вокруг зубовидного отростка (в поперечной связке атланта и крыловидных связках) и в передней атлантозатылочной связке, так называемая «коронка» или «подкова».

Также возможна деструкция зубовидного отростка со смещением назад и развитием миелопатии вследствие отложения пирофосфата кальция внутри атлантоосевого сустава.

Из-за массивного отложения пирофосфата в желтых связках в области шейного отдела возможно сдавление спинного мозга.

Возможно отложение кристаллов пирофосфата в крестцово-подвздошных суставах. Чаще оно бессимптомно, но может приводить к развитию клиники сакроилеита.

Также может поражаться ахиллово сухожилие и плантарная фасция.

Нейропатические суставы (тип F)

Иногда отложение пирофосфатов приводит к быстрой деструкции суставов, что сопровождается болью, деформацией и нарушением функции. В отличие от артропатии при неврологических за-

болеваниях (сирингомиелии, СД и др.) нарушений чувствительности нет.

Диагностика пирофосфатной артропатии

Лабораторная диагностика

При остром синовите может быть повышение уровня СРБ, ускорение СОЭ.

Для исключения вторичных причин пирофосфатной артропатии исследуется уровень паратгормона, ТТГ, Т 4, Са, Р, ЩФ, магния, железа, ферритина, общей железосвязывающей способности крови, креатинина, мочевины, мочевой кислоты.

Синовиальная жидкость мутная, имеет желтый или белый оттенок, может содержать примесь крови. Типичен лейкоцитоз с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов. При световой микроскопии кристаллы плохо видны. При поляризационной микроскопии идентифицируются кристаллы пирофосфата кальция, располагающиеся как внутри- так и внеклеточно. Кристаллы имеют ромбовидную или прямоугольную форму с тупыми концами. При использовании красного фильтра кристаллы выглядят синими.

В сомнительных случаях проводится посев синовиальной жидкости, при псевдоподагре он стерил.

Инструментальные исследования

Рентгенография

Определяются точечные или линейные (в менисках) рентгеноположительные отложения в суставных хрящах: мениски коленного сустава, вертлужная губа тазобедренного сустава, фиброволокнистый хрящ лонного сочленения, треугольный хрящ лучезапястного сустава и фиброзное кольцо межпозвонковых дисков. Также изменения локализуются в лучезапястном, пястно-фаланговом, локтевом и плечевом суставах.

Кальцинаты, как правило, должны быть двусторонними!

Отсутствие изменений на рентгенограммах при выявлении кристаллов пирофосфата в синовиальной жидкости свидетельствует в пользу пирофосфатной артропатии.

В отличие от ОА коленных суставов при пирофосфатной артропатии поражаются преимущественно латеральные отделы сустава, а также развивается вариант с изолированным патело-фemorальным артрозом с выраженными остеофитами. Также типично формирование субхондральных кист, прогрессирующей дегенерации с субхондральным костным коллапсом и фрагментацией с формированием внутрисуставных рентгенконтрастных телец («суставных мышей»).

Может выявляться кальцификация сухожилий: трицепсов, ахилловых сухожилий, запирательных мышц.

УЗИ

Отек мягких тканей. Утолщение синовиальной оболочки, выпот в суставе, остеофиты. Сужение суставной щели. Кальцификация хряща.

Чувствительность метода ультрасонографии при выявлении кальциатов в хряще — 0,87, специфичность — 0,98.

Диагностические критерии

1) Обнаружение кристаллов пирофосфата кальция в тканях или синовиальной жидкости пораженного сустава.

2А) Обнаружение в синовиальной жидкости моно- или триклинных кристаллов, имеющих характерных для пирофосфата оптические свойства при поляризационной микроскопии.

2Б) Наличие типичного хондрокальциноза на рентгенограммах.

3А) Острый артрит коленных или других крупных суставов.

3Б) Хронический артрит с поражением коленных, тазобедренных, лучезапястных, запястных, локтевых, плечевых или пястно-фаланговых суставов с острыми атаками.

Определенный диагноз: 1 или 2А+2Б

Вероятный диагноз: 2А или 2Б

Предположительный диагноз: 3А или 3Б

Дифференциальная диагностика

Ревматоидный артрит: наличие диагностических титров РФ, АЦЦП, характерных эрозий в типичных суставах (2–4 пястно-фаланговые, 2–4 проксимальные межфаланговые и др.). Наличие системных проявлений: лихорадка, потеря массы тела, васкулит, ревматоидные узлы, плеврит, язва голени и др.

Отсутствие кристаллов пирофосфата в синовиальной жидкости.

Остеоартрит: при ОА редко бывает тяжелое поражение плечевых, локтевых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставов (вовлечение этих локализаций типично для пирофосфатной артропатии).

При ОА рентгенологические изменения выражены в медиальных отделах коленного сустава, что провоцирует в дальнейшем варусную деформацию нижних конечностей.

При пирофосфатной артропатии поражается преимущественно латеральный отдел коленного сустава и развивается односторонняя или двусторонняя вальгусная деформация.

Изолированный пателлофemorальный артроз с выраженными остеофитами и формированием сгибательных контрактур также характерен для пирофосфатной артропатии.

Артропатия Шарко: в отличие от пирофосфатной артропатии преобладает не болевой синдром, а неврологическая симптоматика, присутствует нарушение чувствительности, включая болевую, вибрационную и проприорецептивную.

При пирофосфатной псевдоартропатии Шарко болевая чувствительность не изменена.

Лечение острого синовита

Доврачебная помощь: холод на сустав, иммобилизация.

Аспирация суставного выпота с высоким содержанием кристаллов и локальное введение ГКС — наиболее эффективный метод лечения!

Возможно применение системных ГКС (в том случае, когда локальные инъекции нежелательны) в начальной дозе 40 мг в сутки с постепенным снижением до полной отмены в течение 10–14 дней.

Также применяются НПВП и колхицин как при остром подагрическом артрите. Прием низких доз колхицина в течение продолжительного времени (0,5 мг) может урезать приступы псевдоподагры.

Необходимо помнить о токсичности колхицина у пожилых пациентов!

При ревматоидноподобном варианте заболевания (полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, локтевых, суставов кистей и стоп, повышением СОЭ и СРБ и затяжным течением) могут быть эффективны гидроксихлорохин и метотрексат!

Ингибиторы ИЛ-1 могут быть эффективны при острых приступах (например, анакинра 100 мг п/к — 3–5 дней), но не одобрены для лечения и очень дороги.

Для профилактики приступов псевдоподагры может быть полезна:

- нормализация уровня магния в сыворотке крови,
- оптимизация приема петлевых и тиазидных диуретиков, ингибиторов протонной помпы, ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, такролимус), так как эти препараты приводят к развитию гипомагниемии.

Лечение хронического артрита

Схемы лечения аналогичны таковым при остеоартрите: НПВП, локальные ГКС при синовите, ЛФК, хирургическое лечение.

ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ ФОСФАТА ОСНОВНОГО

Факты о болезни отложения основного фосфата кальция

- Кристаллы основного фосфата кальция откладываются преимущественно в сухожилиях и синовиальных сумках плечевого сустава
- Вымывание кристаллов вызывает острый периаартрит
- Кристаллы фосфата кальция утяжеляют течение и ускоряют прогрессирование остеоартрита за счет митогенных свойств кристаллов, провоцирующих пролиферацию синовиальной оболочки, синтеза металлопротеиназ и простагландинов.

Отложение кристаллов кальция фосфата может происходить в околосуставных тканях (в частности в сухожилиях), в мышцах, подкожно и в гиалиновом хряще. Эти кристаллы способны инициировать воспаление.

Причинами эктопической кальцификации может быть:

- повышение содержания кальция фосфата при гиперпаратиреозе, почечной недостаточности, гемодиализе, интоксикации витамином D и аскорбиновой кислотой и др.
- нарушение баланса тканевых ингибиторов и активаторов кристаллизации при периаартрите, атеросклеротической болезни, полимиозите, склеродермии, некоторых опухолях и др.

Периаартрит с кальцификатами

Отложение апатитов в сухожилии надостной мышцы может приводить к острому воспалению субакромиальной сумки или периартикулярных тканей вследствие высвобождения кристаллов.

Сухожилие надостной мышцы склонно к кальцификации из-за слабой васкуляризации и повторяющихся травм. В других сухожилиях механизм кальцификации такой же.

Реже возникают подобные процессы вокруг

- большого вертела бедренной кости,
- в области ахиллова сухожилия,
- сухожилий области запястья,
- капсулы коленных и пястно-фаланговых суставов,
- длинной мышцы спины в месте ее прикрепления к переднему бугорку атланта.

Приступы может провоцировать местная травма. Во время острого воспаления повышается местная температура и может возникать лихорадка.

Факторы риска периаартрита:

- однообразные повторяющиеся движения;
- сахарный диабет;
- тиреотоксикоз;
- гемодиализ на фоне ХПН.

Варианты артритов и периаартритов:

Гидроксиапатитная псевдоподагра

Встречается у молодых женщин, представляет собой острый кальцифицирующий периаартрит в области 1-го плюснефалангового сустава. Манифестация периаартрита связана с микротравмами во время ходьбы. Отложения фосфата кальция во время острого приступа могут рассасываться.

Синдром «венценосного зуба»

Проявляется острой болью в шее, может вызывать неврологическую симптоматику: головную боль, спутанность сознания, асептический менингит.

Синдром Милуоки

Апатит-ассоциированная артропатия плечевого сустава характеризуется выраженным дегенеративным артритом плечевого сустава с потерей функции вращательной манжеты плеча, обусловленным отложением кристаллов фосфата кальция.

Синдром чаще встречается у женщин старше 70 лет.

Характерно двустороннее поражение с преобладанием доминантной руки.

Возможна острая боль и значительный выпот в суставе. В синовиальной жидкости цитоз низкий, преобладают мононуклеары.

При осмотре выявляется вывих головки плечевой кости вверх, что является признаком повреждения вращательной манжеты плеча.

Лечение может быть малоэффективно. Важна ЛФК. ГКС вводится с осторожностью. Возможно хирургическое лечение при наличии крупных кальцинатов.

«Филадельфийский палец»

Быстропрогрессирующий деструктивный артрит суставов пальца, обусловленный отложением фосфата кальция.

Остеоартрит с отложением кристаллов основного фосфата кальция

Часто такой вариант остеоартрита сочетается с отложением кристаллов пирофосфата кальция и становится заболеванием со «смешанной кристаллизацией».

Отличительные особенности остеоартрита с отложением фосфата кальция:

- чаще встречается у пожилых женщин (старше 75 лет)
- возможна ассоциация с дефицитом тиамина и пиридоксина
- поражаются только крупные суставы (тазобедренный или коленный или плечевой)
- часто определяется выпот в суставе и интенсивная боль
- быстро прогрессируют функциональные нарушения
- рентгенологически выявляются множественные мелкие остеофиты и разрушение хряща.

Лабораторная диагностика

Может выявляться повышение уровня СРБ при нормальных показателях кальция и щелочной фосфатазы. В синовиальной жидкости при световой или поляризационной микроскопии может выявляться скопление кристаллов кальция фосфата основного, выглядящих, как «сверкающие монеты». Отдельные кристаллы не идентифицируются из-за малых размеров.

Инструментальные исследования

Рентгенологически выявляются аморфные участки обызвествления мягких тканей, чаще в проекции синовиальных сумок, синовиальных влагалищ и капсул суставов. При бессимптомном течении кальцинаты имеют шарообразную форму, а при активном воспалении выглядят размытыми и фрагментированными.

После острых приступов кальцификаты на рентгенограммах могут исчезать из-за их рассасывания.

Для выявления синдрома «венценосного зуба» — отложения кальцинатов вокруг зубовидного отростка — используются рентгенограммы с открытым ртом или КТ этой области.

Лечение

Применяются НПВП и локальные ГКС (с осторожностью, так как в долгосрочной перспективе ГКС могут усиливать кальцификацию).

ЛФК с упражнениями на растяжение мышц.

Для удаления крупных кальцификатов могут использоваться артроскопические методы хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Нефрология. Ревматология./под ред. Николаса А. Буна и др.; пер.с англ. под ред. Н.А. Мухина. — М.: ООО «Рид

Элсивер», 2010. — 240 с. (Серия «Внутренние болезни по Дэвидсону»)

2. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/ Кевин Пайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. Под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
3. Ревматические заболевания в 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: руководство/под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 520 с.: ил.
4. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. Под ред. Дж. Нобеля. Пер. с англ. — М.: Практика, 2005. — 424 с.
5. А.Хахим, Г. Клуни, И Хак. Справочник по ревматологии./пер. с англ.; — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 560 с.: ил.
6. Секреты ревматологии/под ред. Стерлинга Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 760 с.
7. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей/под ред. В. И. Мазурова, О. М. Лесняк. — М.: Е-ного, 2017. — 528 с.
8. Вест С. Дж. Секреты ревматологии/пер. с англ. — М. — СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 1999. — 768 с.
9. Пайл К., Кеннеди Л. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/пер.с англ. под ред. Н.А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
10. Коршунов Н. И. Актуальные вопросы ревматологии и терапии. Избранные лекции, выступления, демонстрации больных. — Ярославль: ООО «ИПК Индиго», 2016. — 367 с.
11. Бунчук Н. В. Ревматические заболевания у пожилых (Избранные)/М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 272 с.
12. Ревматология. Клинические лекции/под ред. В. В. Бадюкина. — М.: Литтерра, 2012. — 592 с.
13. Ревматические заболевания. В 3 т. Т II. Заболевания костей и суставов: руководство/под ред. Джона Х. Клиппела и др.; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 502 с.
14. Российские клинические рекомендации. Ревматология /под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 464 с.
15. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей)/под ред. В. И. Мазурова. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2001. — 416 с.
16. Ревматология: Национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
17. Избранные лекции по внутренним болезням. /Н.А. Мухин — М.: Литтерра, 2006. — 240 с. — (Серия «Избранные лекции»)

PAINFUL DEPOSITS OF CALCIUM PYROPHOSPHATE AND CALCIUM PHOSPHATE BASIC

E. A. BELYAEVA

The issues of diagnosis and treatment of diseases of calcium pyrophosphate and calcium phosphate basic are covered. Considered leading clinical and radiological syndromes, the possibility of differential diagnosis with other articular pathologies. The principles of local and systemic treatment of these nosologies are described.

Keywords: *microcrystalline arthritis, calcium pyrophosphate, hyaline cartilage, synovitis, pseudogout, calcium phosphate, peri-arthritis, calcifications.*