

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. А. Меренкова, О. В. Быченко

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ ЛЕГКИХ НЕ АССОЦИИРУЕТ СО СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ, ХАРАКТЕРОМ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ ПРИ САРКОИДОЗІ ЛЕГЕНЬ НЕ АСОЦІЮЄ ІЗ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ, ХАРАКТЕРОМ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ ТЕРАПІЇ

В. К. Гаврисюк, Г. Л. Гуменюк, Е. О. Меренкова, О. В. Быченко

Резюме

Мета дослідження — вивчити частоту і ступінь гіперкальціємії у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, її залежність від ступеня вираженості саркоїдозного ураження і динаміку в процесі спостереження/лікування хворих.

Матеріал і методи. Обстежено 153 хворих із вперше виявленим саркоїдозом органів дихання II і III стадії. Визначення рівня іонізованого кальцію в крові проводили на аналізаторі електролітів «AVL 9180» (Roche).

Результати. Гіперкальціємія відзначається в середньому у 37 % хворих, при цьому в абсолютній більшості пацієнтів спостерігається підвищення рівня кальцію в крові легкого ступеня. Хворі із саркоїдною дисемінацією в легенях високої щільності достовірно не відрізняються від пацієнтів з дисемінацією низькою і помірною щільністю за частотою гіперкальціємії, при цьому рівень кальцію в крові у хворих з більш вираженим ураженням паренхіми незначно перевищує аналогічний показник у пацієнтів з дисемінацією низькою і помірною щільністю.

Через 3 міс проведення терапії глюкокортикостероїдами (ГКС) у більшості хворих (81 %) спостерігається регресія захворювання, у 15 % — стабілізація і лише в 4 % випадків — прогресування. У групі хворих, які не приймали ГКС, прогресування саркоїдоза відзначається у кожного третього пацієнта, що дає підставу вважати помилковою вичікувальну тактику ведення хворих без клінічних проявів і порушень функції зовнішнього дихання в розрахунок на спонтанну регресію. Частота і ступінь гіперкальціємії не залежить від характеру динаміки перебігу захворювання, зберігаючись незмінними як при регресії, так і при прогресуванні.

Висновок. Отримані результати дають підставу рекомендувати виключення гіперкальціємії з переліку показань для проведення ГКС-терапії хворих саркоїдоз органів дихання при черговому (2016) перегляді Уніфікованого клінічного протоколу «Саркоїдоз».

Ключові слова: саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, гіперкальціємія.

Укр. пульмонол. журнал. 2016, № 1, С. 10–13.

Гаврисюк Владимир Константинович

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Заведующий клинико-функциональным отделением

Д. мед. н., профессор

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680, Украина

Тел./факс: 38 044 270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

HYPERCALCEMIA IN PULMONARY SARCOIDOSIS IS NOT ASSOCIATED WITH GRADE OF SEVERITY, CLINICAL COURSE AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT

V. K. Gavrysiuk, G. L. Gumeniuk, E. O. Merenkova, O. V. Bychenko

Abstract

Aim of study was to estimate rate and degree of hypercalcemia in patients with sarcoidosis, affecting lung parenchyma, and evaluate its correlation with extent of sarcoidosis lesions and dynamics during the supervision/treatment of patients.

Material and methods. We examined 153 newly diagnosed stage II–III pulmonary sarcoidosis patients. The level of ionized blood calcium was measured using electrolyte analyzer «AVL 9180» (Roche).

Results. Hypercalcemia was registered in average in 37 % of patients. In absolute majority of patients mild elevation of blood calcium level was observed. Patients with high density sarcoid lung dissemination had no significant differences comparing with low and moderate density lesions in terms of hypercalcemia rate. At the same time level of calcium in more severe patients was insignificantly higher than those in patients with mild-to-moderate density dissemination.

In 3 months of glucocorticosteroid (GCS) therapy a regression of disease was observed in majority (81 %) of patients, stabilization — in 15 %, and only in 4 % — progression. In group of patients left without treatment a progression of sarcoidosis occurred in each third case, making reasonable grounds to conclude that non-interventional follow-up of patients without symptoms and pulmonary function disturbances awaiting spontaneous regression should be considered as wrong tactics. The rate and grade of hypercalcemia did not depend on clinical course of the disease, remaining unchanged both in remission or progression.

Conclusion. Study results provide enough evidence to exclude hypercalcemia from the list of indications for GCS therapy of pulmonary sarcoidosis patients at forthcoming (2016) revision of Unified protocol “Sarcoidosis”.

Key words: sarcoidosis, affecting lung parenchyma, hypercalcemia.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 1:10–13.

Volodymyr K. Gavrysiuk

National institute of phthisiology and pulmonology

named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Chief of clinical-functional department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03680, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: 38 044270-35-59, gavrysyuk@ukr.net

Гиперкальциемия при саркоидозе развивается вследствие гиперпродукции сывороточного 1,25-дигидроксивитамина D3 — кальцитриола активированными макрофагами в саркоидной гранулеме [1].

Кальцитриол контролирует обмен кальция. В клетках кишечника он индуцирует синтез Ca^{2+} -переносящих белков, которые обеспечивают всасывание ионов кальция и фосфатов из полости кишечника в эпителиальную клетку кишечника и далее транспорт из клетки в кровь против концентрационного градиента на мембранах кишечника. В почках кальцитриол стимулирует реабсорбцию ионов кальция и фосфатов. При низкой концентрации ионов кальция кальцитриол способствует мобилизации кальция из костной ткани [2].

С гиперкальциемией отчасти связывают такие симптомы саркоидоза, как общая слабость и повышенная утомляемость [1].

Гиперкальциемия рассматривается как осложнение саркоидоза [1] и является одним из показаний к назначению глюкокортикостероидной терапии [3, 4].

Частота и степень гиперкальциемии у больных саркоидозом с поражением паренхимы легких

Сведения о частоте гиперкальциемии при саркоидозе разноречивы. D. G. James et al. [5] провели анализ публикаций о частоте гиперкальциемии в общей сложности у 3676 больных саркоидозом с поражением различных органов и систем — гиперкальциемия отмечалась у 11 % пациентов.

© Гаврисюк В. К., Гуменюк Г. Л., Меренкова Е. А., Быченко О. В., 2016

С целью изучения частоты гиперкальциемии при саркоидозе с поражением паренхимы легких нами обследованы 153 больных впервые выявленным саркоидозом органов дыхания II и III стадии: мужчин — 71 (46,4 %), женщин — 82 (53,6 %); возраст — от 20 до 67 лет.

Диагноз саркоидоза был установлен, с учетом клинических и функциональных данных, на основании результатов многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости с использованием сканера Aquilion TSX-101A (Toshiba). II стадия саркоидоза была диагностирована у 144 (94,1 %) пациентов, III стадия — у 9 (5,9 %).

Определение уровня ионизированного кальция в крови проводили на анализаторе электролитов «AVL 9180» (Roshe). Согласно технической документации к анализатору, верхней границей нормы содержания кальция в крови считали 1,31 ммоль/л.

В результате установлено, что гиперкальциемия (от 1,32 до 1,44 ммоль/л) отмечалась у 57 (37,3 %) пациентов.

О. Р. Sharma, известный ученый в области проблем саркоидоза, предложил следующую классификацию гиперкальциемии в зависимости от степени выраженности [1]: легкая — концентрация общего кальция в крови от 2,50 до 2,86 ммоль/л, умеренная — от 2,86 до 3,37 ммоль/л и тяжелая — свыше 3,37 ммоль/л. Соответственно для ионизированного кальция границы легкой степени гиперкальциемии составляют от 1,25 до 1,43 ммоль/л, умеренной — от 1,43 до 1,68 ммоль/л, тяжелой — свыше 1,68 ммоль/л.

Анализ результатов показал, что только у 3 пациентов была выявлена умеренная гиперкальциемия, в 54 случаях наблюдалось повышение уровня кальция в крови легкой степени. Среднестатистическое значение концентрации ионизированного кальция в крови составило $1,303 \pm 0,004$ ммоль/л.

Гиперкальциемия в зависимости от степени выраженности саркоидозного поражения легких

Поскольку причиной гиперкальциемии является гиперпродукция кальцитриола активированными макрофагами саркоидных гранул, то можно предположить, что степень повышения уровня кальция в крови имеет прямую зависимость от общего количества гранул, то есть от интенсивности и распространенности саркоидозного поражения легких.

Для того, чтобы подтвердить это предположение, нами проведено сравнительное изучение частоты и степени гиперкальциемии в двух группах больных, отличающихся по степени выраженности саркоидозного поражения паренхимы легких. При формировании групп из общего числа больных были исключены 35 пациентов с нетипичными изменениями (консолидации, легочные узлы, участки «матового стекла»). Оставшиеся 118 пациентов были однородными по характеру патологических изменений (узелковый паттерн легочной диссеминации), но отличались между собой по степени их выраженности.

При распределении больных по группам, наряду с визуальной оценкой интенсивности и распространенности процесса, использовали метод компьютерной

томографической денситометрии паренхимы легких [6] (рис.). Определение плотности паренхимы проводили с использованием среза с максимально выраженными изменениями (как правило, в прикорневых зонах).

1-ю группу составили 63 пациента с диссеминацией низкой и умеренной плотности (≤ -800 HU), 2-ю группу — 55 больных с диссеминацией высокой плотности (> -800 HU). Граница, обозначенная величиной -800 HU, была выбрана эмпирически на основе опыта визуальной оценки. Результаты представлены в таблице 1.

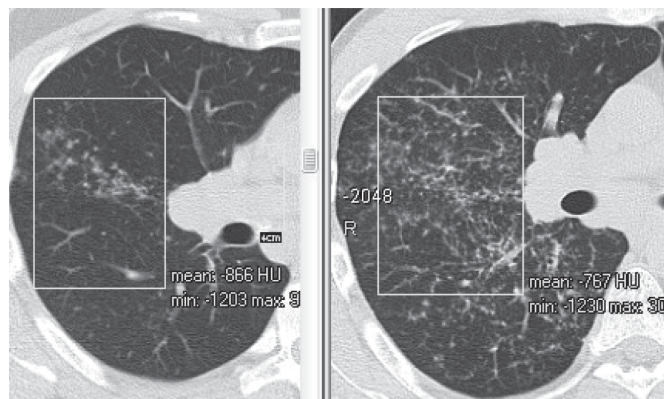


Рис. МСКТ больного Г., саркоидоз II стадии (слева): ограниченная узелковая диссеминация («cluster»-симптом) низкой плотности (-866 HU); МСКТ больного Б., саркоидоз II стадии (справа): распространенная узелковая диссеминация высокой плотности (-767 HU).

Таблица 1

Уровень кальция в крови и частота гиперкальциемии в зависимости от плотности легочной диссеминации ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n = 63)	2-я группа (n = 55)	t
Уровень ионизированного кальция в крови (ммоль/л)	$1,292 \pm 0,006$	$1,313 \pm 0,008$	2,10*
Частота гиперкальциемии (%)	$28,6 \pm 5,7$	$43,6 \pm 6,7$	1,70

Примечание: * — различия статистически достоверны.

Из таблицы видно, что частота гиперкальциемии у больных с диссеминацией в легких высокой плотности была выше, чем у больных с диссеминацией низкой и умеренной плотности (соответственно 43,6 % и 28,6 %), однако это различие было статистически не достоверным. Уровень ионизированного кальция в крови у больных с более выраженным саркоидозным поражением паренхимы легких был достоверно выше, чем у пациентов с низкой и умеренной плотностью диссеминации, однако различие показателей было весьма незначительным ($\Delta = 0,02$ ммоль/л).

Результаты мониторинга уровня кальция в крови в процессе наблюдения/лечения больных

По данным G. Rizzato [7], глюкокортикостероиды (ГКС) способствуют снижению уровня кальция в крови за счет влияния на механизмы его экскреции с мочой. Метотрексат и азатиоприн не оказывают влияния на метаболизм кальция, но, по мнению О. Р. Sharma [1], снижают степень гиперкальциемии за счет уменьшения

общего количества гранул в организме («total granuloma burden»).

После установления диагноза выбор тактики ведения больных проводили в соответствии с положениями Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз» [4] и Положения ATS, ERS и WASOG «Statement on Sarcoidosis» [3], согласно которым ГКС-терапия назначается:

– при всех стадиях саркоидоза с экстраторакальными проявлениями — поражениями сердца, ЦНС, глаз, а также с гиперкальциемией;

– при II стадии саркоидоза с клиническими проявлениями (кашель, одышка, снижение физической активности) и/или с умеренно выраженными нарушениями функции внешнего дыхания;

– при III стадии заболевания.

Использовали метилпреднизолон в дозе 0,4 мг/кг массы тела на протяжении 4 недель с последующим постепенным снижением дозы до 0,2 мг/кг к концу 3-го месяца (ко 2-му визиту).

Метотрексат применяли у больных с наличием противопоказаний к проведению ГКС-терапии. Препарат назначали в дозе 10 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой (1 мг в сутки).

При отсутствии клинических проявлений саркоидоза, нарушений легочной вентиляции и/или диффузии, гиперкальциемии противовоспалительная терапия на первом визите не назначалась.

Всего метилпреднизолон был назначен 94 пациентам, метотрексат — 6, в 53 случаях лечение не проводилось.

Оценку динамики течения процесса на 2-м визите (через 3 мес) проводили, с учетом клинических и функциональных данных, на основании результатов МСКТ.

Регрессия заболевания была установлена у 94 пациентов, из них 76 принимали метилпреднизолон, 1 — метотрексат, в 17 случаях отмечалась спонтанная регрессия (без применения медикаментозных средств).

Стабилизация течения саркоидоза наблюдалась у 36 пациентов: метилпреднизолон принимали 14, метотрексат — 5, не принимали препараты — 17.

Прогрессирование саркоидоза отмечалось у 23 больных, из них только 4 принимали метилпреднизолон, а 19 пациентов наблюдались без лечения.

Динамика течения саркоидоза в зависимости от способа ведения больных представлена в таблице 2.

У большинства пациентов (80,9 %), принимавших метилпреднизолон, через 3 мес терапии наблюдалась регрессия процесса, у 14,9 % — стабилизация и только в

Таблица 2

Частота регрессии, стабилизации и прогрессирования саркоидоза в зависимости от способа ведения больных

Группы больных	Динамика течения саркоидоза					
	Регрессия		Стабилизация		Прогрессирование	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лечение метилпреднизолоном (n = 94)	76	80,9	14	14,9	4	4,2
Лечение метотрексатом (n = 6)	1	16,7	5	83,3	–	–
Наблюдение (n = 53)	17	32,0	17	32,0	19	36,0

4,2 % случаев — прогрессирование. Таким образом, ближайшие результаты свидетельствовали о высокой эффективности ГКС-терапии больных саркоидозом органов дыхания с поражением паренхимы легких.

Оценка эффективности применения метотрексата на протяжении 3 мес (регрессия — у 1 пациента, стабилизация — у 5) представляется преждевременной, поскольку положительный эффект препарата проявляется, как правило, после 6 мес терапии [8].

В группе больных, которых наблюдали без проведения терапии, спонтанная регрессия наблюдалась в 32,0 % случаев, стабилизация — также в 32,0 %, а прогрессирование процесса отмечалось у 36,0 % больных. То есть у каждого третьего пациента течение саркоидоза приобрело более тяжелый характер.

Полученные результаты позволяют считать ошибочной выжидательную тактику ведения больных без клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания в расчете на спонтанную регрессию. С нашей точки зрения, ГКС-терапия должна быть назначена всем без исключения больным саркоидозом органов дыхания с поражением паренхимы легких.

В таблице 3 представлены результаты определения уровня кальция в крови на первом и втором визитах (V1 и V2) в зависимости от характера динамики процесса.

Исходя из положения о том, что уровень содержания кальция в крови при саркоидозе имеет прямую зависимость от общего количества гранул в организме [1], можно было ожидать снижения уровня кальция в крови у больных с регрессией, повышения уровня — у больных с прогрессированием и отсутствия изменений — при стабилизации процесса. Однако, как свидетельствуют данные из таблицы 3, этого не произошло. Содержание кальция в крови сохранялось неизменным на протяжении трех месяцев ведения больных, при этом среднестатистический уровень кальция во всех группах больных находился в пределах нормы.

Таблица 3

Уровень кальция в крови в зависимости от характера динамики процесса (M ± m)

Показатель	Регрессия (n = 94)		Стабилизация (n = 35)		Прогрессирование (n = 23)	
	V1	V2	V1	V2	V1	V2
Уровень ионизированного кальция в крови (ммоль/л)	1,306 ± 0,006	1,298 ± 0,005 t = 1,02	1,301 ± 0,008	1,310 ± 0,009 t = 0,74	1,294 ± 0,013	1,282 ± 0,011 t = 0,70
Частота гиперкальциемии (%)	41,5 ± 5,1	39,4 ± 5,0 t = 0,29	28,6 ± 7,6	48,6 ± 8,4 t = 1,77	30,4 ± 9,6	34,8 ± 9,9 t = 0,32

Частота гиперкальциемии сохранялась неизменной как при регрессии, так и при прогрессировании саркоидоза. В группе больных со стабилизацией процесса наблюдалась тенденция к возрастанию числа пациентов с гиперкальциемией, однако увеличения частоты гиперкальциемии было статистически не достоверным.

Создается впечатление, что гиперкальциемия существует совершенно независимо от саркоидоза, ее частота и степень выраженности абсолютно не зависят от тяжести и динамики течения заболевания.

По-видимому, наряду с гиперпродукцией кальцитриола активированными макрофагами саркоидных гранул, существуют и другие механизмы нарушений метаболизма кальция при саркоидозе, которые требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. При саркоидозе органов дыхания с поражением паренхимы легких гиперкальциемия отмечается в среднем у 37 % больных, при этом у абсолютного большинства пациентов наблюдается повышение уровня кальция в крови легкой степени.

2. Больные с саркоидной диссеминацией в легких высокой плотности достоверно не отличаются от пациентов с диссеминацией низкой и умеренной плотности

по частоте гиперкальциемии, при этом уровень кальция в крови у больных с более выраженным саркоидозным поражением паренхимы незначительно превышает аналогичный показатель у пациентов с диссеминацией низкой и умеренной плотности.

3. Через 3 мес проведения ГКС-терапии у большинства больных (81 %) наблюдается регрессия заболевания, у 15 % — стабилизация и только в 4 % случаев — прогрессирование. В группе больных, не принимавших ГКС, прогрессирование саркоидоза отмечается у каждого третьего пациента, что дает основание считать ошибочной выжидательную тактику ведения больных без клинических проявлений и нарушений функции внешнего дыхания в расчете на спонтанную регрессию.

4. Частота и степень гиперкальциемии не зависят от характера динамики течения заболевания, сохраняясь неизменными как при регрессии, так и при прогрессировании.

5. Полученные результаты дают основание рекомендовать исключение гиперкальциемии из перечня показаний для проведения ГКС-терапии больных саркоидозом органов дыхания при очередном (2017) пересмотре Унифицированного клинического протокола «Саркоидоз».

ЛИТЕРАТУРА

- Sharma, O. P. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis [Text] / O. P. Sharma // Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Ed. O. P. Sharma, V. Mihailovic-Vucinic. — Jayupree Brothers Medical Publishers, 2014. — P. 132–137.
- Sharma, O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia [Text] / O. P. Sharma // Eur. Respir. Mon. — 2005. — Vol. 32. — P.220–232.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160. — P. 736–755.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» [Текст] / Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014.
- James, D. G. A worldwide view of sarcoidosis [Text] / D. G. James, E. Neville, L. Siltzbach // Ann. N Y Acad. Sci. — 1976. — Vol. 278. — P. 321–334.
- Гаврисюк, В. К. Компьютерная томографическая денситометрия легких в алгоритме лечения больных саркоидозом [Текст] / В.К. Гаврисюк, Г.Л. Гуменюк, Е.А. Меренкова и др. // Укр. пульмонолог. журнал. — 2015. — № 1. — С. 27–31.
- Rizzato, G. Calcium metabolism [Text] / In: Baughman R., editor. Sarcoidosis. — 2006. — New York: Taylor & Francis. — P. 635–651.
- Lower, E. E. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis [Text] / E. E. Lower, R. P. Baughman // Arch. Intern. Med. — 1995. — Vol. 155. — P.846–851.

REFERENCES

- Sharma OP, Mihailovic-Vucinic V. Lesions of sarcoidosis: a problem solving approach. Calcium Metabolism Disorders in Sarcoidosis. Jayupree Brothers Medical Publishers. 2014;132–137.
- Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. Eur. Respir. Mon. 2005;32:220–232.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on Sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999;160:736–755.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 (Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Sarcoidosis». Decree of MOH of Ukraine № 634 from 08.09.2014).
- James DG, Neville E, Siltzbach L. A worldwide view of sarcoidosis. Ann. N Y Acad. Sci. 1976;278:321–334.
- Gavryusuk VK, Gumenyuk GL, Merenkova YeA. Kompyuternaya tomograficheskaya densitometriya legkikh v algoritme lecheniya bolnykh sarkoidozom (Computed tomography lung densitometry in the algorithm of treatment of patients with sarcoidosis). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2015;No 1:27–31.
- Baughman R, Rizzato G. Sarcoidosis. Calcium metabolism. New York:Taylor & Francis. 2006;635–651.
- Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch. Intern. Med. 1995;155:846–851.