



Обзорная статья
УДК 616-002.582 : 546.41.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-44-53>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ САРКОИДОЗЕ

В. В. САЛУХОВ*, Е. А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Ю. С. БУРКОВА

Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 27.01.2025; одобрена после рецензирования 28.02.2025; принята к публикации 19.03.2025

Резюме

В настоящее время заболеваемость саркоидозом стремительно растет. И нередко случаи повышения кальция, на которые в современных клинических реалиях уделяется недостаточно внимания. Патология кальциевого обмена при этом заболевании имеет многосоставной характер и может не только усугубить состояние пациента, но и определить степень активности заболевания. В нашей статье рассмотрены основные звенья патогенеза нарушений обмена кальция при саркоидозе, так же нарушение функции почек, которые могут возникнуть вследствие данной патологии. Уделено внимание изменениям костного метаболизма у пациентов с саркоидозом как таковым (особенно на фоне терапии глюкокортикоидами), так и сформированными в результате длительно некомпенсированной гиперкальциемии. Также представлен алгоритм обследования пациента с гиперкальциемией при саркоидозе и обозначены пути коррекции изменений метаболизма кальция.

Ключевые слова: Саркоидоз, гранулема, кальций, нефрокальциноз, холекальциферол, кальцитриол, паратгормон, глюкокортикоиды

Для цитирования: Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Буркова Ю. С. Современные представления о гиперкальциемии при саркоидозе. Обзор литературы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.* 2025;104(1):44–53. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-44-53>.

* Автор для переписки: Юлия Сергеевна Буркова, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: sjs81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0276-9863>.

Review article

CURRENT CONCEPTS OF HYPERCALCEMIA IN SARCOIDOSIS

VLADIMIR V. SALUKHOV*,
ELENA A. KOVALEVSKAYA, JULIA S. BURKOVA

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

The article was submitted 27.01.2025; approved after reviewing 28.02.2025; accepted for publication 19.03.2025

Summary

Currently, the prevalence of sarcoidosis is rapidly increasing. And there are frequent cases of increased calcium, which in modern clinical realities are not given enough attention. The pathology of calcium metabolism in this disease has a multi-component nature and can not only worsen the patient's condition, but also determine the degree of disease activity. Our article discusses the main links in the pathogenesis of calcium metabolism disorders in sarcoidosis, as well as renal dysfunction that can occur as a result of this pathology. Attention is paid to changes in bone metabolism in patients with sarcoidosis as such (especially against the background of glucocorticoid therapy), and those formed as a result of long-term uncompensated hypercalcemia. An algorithm for examining a patient with hypercalcemia in sarcoidosis is also presented and ways to correct changes in calcium metabolism are outlined.

Keywords: Sarcoid, granuloma, calcium, nephrocalcinosis, cholecalciferol, calcitriol, parathyroid hormone, glucocorticoids

For citation: Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Burkova Ju. S. Current concepts of hypercalcemia in sarcoidosis. *New St. Petersburg Medical Records.* 2025;104(1):44–53. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-1-44-53>.

* Corresponding author: Julia S. Burkova, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva, Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: sjs81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0276-9863>.

«Саркоидоз» происходит от греческого слова «саркоид» который означает «имеющий плоть или ткань», и греческого суффикса «-osis», определяющего «состояние», что приводит к поражению кожи других частей тела [1]. В современном представлении определение саркоидоза звучит так: это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов [2–3]. Саркоидоз — многополярное заболевание, в связи с чем и клиническая картина при данной патологии достаточно разнообразна: от бессимптомных форм до тяжелых проявлений в виде прогрессирования заболевания и поражения многих органов и систем [4–5, 6].

При саркоидозе в патогенезе участвуют как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Врожденная иммунная система в патогенезе представлена NOD-подобными и Toll-подобными рецепторами. Кроме того, клеточными факторами, такими как: дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т-хелперы (Th1, Th17), регуляторные Т-клетки (Treg) иммунной системы. Саркоидоз представляет собой полигенное, многофакторное заболевание, при котором различные гены изменяют иммунные

реакции на специфические антигенные стимулы [2, 7]. При саркоидозе отмечается возникновение иммунологического несоответствия: признаки локального воспаления с участием Т-хелперов 1-го типа (Th1) сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Т-регуляторными клетками. В активной фазе при саркоидозе преобладает экспрессия гамма-интерферона (ИФН- γ) в пораженных органах при участии таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Известный факт, что при саркоидозе гранулемы образуются в результате скопления большого количества Т-лимфоцитов в очагах поражения. Эти Т-клетки в основном демонстрируют фенотип CD4+, а часть этих клеток экспрессирует поверхностные маркеры активации. В то же время, клональная амплификация CD4⁺ Т-клеток может свидетельствовать о том, что прогрессированию заболевания способствует некий патогенный антиген. Формирующийся Т-клеточный альвеолит CD4⁺ становится биомаркером, который отражает степень активности самого заболевания. Реакция иммунной системы продолжается даже после того, как потенциальный антиген исчезает [2, 8]. Уменьшение выраженности саркоидного процесса обычно проявляется редукцией выраженности альвеолита, что может сопровождаться возникновением компактных неказеифирующихся эпителиодноклеточных гранул в легких, которые локализуются в основном по ходу путей лимфооттока [9]. В патогенезе иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, вызывающие образование саркоидных гранул при воздействии как инфекционных, так и неинфекционных факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. Активированные макрофаги и клетки гранулемы могут вырабатывать холекальциферол (1,25-(OH)₂-D₃), что приводит к гиперкальциемии (2-10% пациентов) или гиперкальциурии (6-30% пациентов) и, как следствие, к мочекаменной болезни, а также почечной недостаточности [2].

Такое явление как гиперкальциемия при саркоидозе известно с середины прошлого века, впервые было описано Harrel и др. в 1939 г. [10]. На фоне хронической гиперкальциемии возникает гиперкальциурия и формируется снижение плотности костной ткани.

Сама по себе гиперкальциемия, как правило, протекает бессимптомно, но длительное повышение кальция в сочетании с увеличенным выведением его с мочой могут привести к развитию нефрокальциноза, который встречается более чем у 50% пациентов с саркоидозом и хронической болезнью почек (ХБП) [11]. Более редкие поражения почек при саркоидозе вследствие аномального метаболизма кальция включают в себя нефролитиаз (10%) и более редко тубулярные заболевания, такие как нефрогенный несахарный диабет [12].

Повышение кальция в сыворотке крови также может быть следствием поражения почек непосредственно при самом саркоидозе. Кальциевый нефролитиаз выявляется у 2–10% пациентов с саркоидозом [12]. Данная патология проявляется от субклинической протеинурии до тяжелого нефротического синдрома и почечной недостаточности. Повреждение почек обусловлено развитием гранулем, неспецифическим воспалительным процессом, а также нарушениями электролитного баланса. Гранулемы в почках чаще локализуются в корковом слое [2].

Клинические проявления гиперкальциемии (обезвоживание, полиурия и нарушения сознания) являются крайне редким осложнением саркоидоза. Надо отметить, что повышение кальция (5%) при саркоидозе может рассматриваться как проявление активной фазы заболевания. В то же время гиперкальциурия встречается гораздо чаще (25%) и является одним из маркеров нарушения метаболизма кальция [2, 13].

Ситуацию усугубляет тот факт, что основным компонентом терапии саркоидоза являются длительные курсы пероральных глюкокортикоидов (ГКС). Применение этой группы препаратов уже само по себе оказывает негативное влияние на костный метаболизм в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) [14]. Наряду с этим, по данным некоторых исследователей, у больных с саркоидозом выявляется изначально более высокая частота снижения МПК, чем в общей популяции еще до старта стероидной терапии. По данным G. Rizzato et al. (1992) у пациентов с саркоидозом, которые не получали ГКС в 50% случаев выявлено снижение МПК [15].

Патогенез нарушения метаболизма кальция и костного метаболизма

Гомеостаз кальция представляет собой сложную взаимосвязь между всасыванием в желудочно-кишечном тракте, экскрецией почками, депонированием в костной ткани и связыванием с белками. Жесткая регуляция этой системы в первую очередь контролируется уровнями витамина D (25-(OH)-D), паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальцитонина. Определенный вклад в регуляцию кальциевого метаболизма вносят гормоны щитовидной железы и половые стероиды.

Витамин D

Основная доля витамина D в организме представлена холекальциферолом (D₃), остальная часть – это эргокальциферол (D₂). Очень малое количество холекальциферола поступает из пищи, богатой витамином D (рыбий жир и молочные продукты), основное его количество синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетового излучения, в то время как

D2 полностью поступает с едой [16–17]. Витамин D3 технически является гормоном, но перед этим ему необходимо пройти ряд метаболических процессов: изомеризации в колекальциферол, 25-гидроксилирование в печени с последующим 1α-гидроксилированием в почках с образованием активной формы — кальцитриола (1,25-(OH)2-D) [16]. Гидроксилирование в печени не подвержено жестким регуляторным влияниям, тогда как 1α-гидроксилирование в почках контролируется ПТГ и кальцитриолом. Синтез ПТГ активируется метаболитами витамина D и низким уровнем кальция, образуя биорегуляторную петлю. После образования 1,25-(OH)2-D увеличивается всасывание кальция и фосфатов в желудке и кишечнике, наряду со стимуляцией опосредованной остеокластами резорбции кости и образования новой кости остеобластами и остеокластами [18].

Метаболизм кальция

В обычных условиях активация 1,25-(OH)2-D происходит в почках [16]. Однако в конце XX в. были установлены и внепочечные источники кальцитриола. Фермент 1α-гидроксилаза находится также и в макрофагах, но в отличие от почечной

В альвеолярных макрофагах на фоне активности процесса не происходит снижения активности 1α-гидроксилазы несмотря на повышение 1,25-(OH)2-D, таким образом, уровень кальцитриола значительно увеличивается, вызывая усиление всасывания кальция в кишечнике, повышение резорбции костной ткани и увеличение реабсорбции в почках, что в итоге приводит к гиперкальциемии и гиперкальциурии (рис. 1).

В клетках почечных канальцев высокая концентрация кальцитриола в норме приводит к снижению активности 1α-гидроксилазы и увеличению активности 25-(OH)-D3-24-гидроксилазы, которая превращает 25-(OH)-D3 в метаболически неактивную форму витамина D — (24,25-(OH)2-D3). В альвеолярных макрофагах отрицательные обратные связи отсутствуют и подавления 1α-гидроксилазы в ответ на высокие уровни кальцитриола не происходит [12].

Таким образом, повышение кальцитриола положительно коррелирует с активностью саркоидоза. Так, D. Kavathia et al. (2011) и др. исследовали 59 пациентов с саркоидозом доказали взаимосвязь повышения 1,25-(OH)2-D и необходимостью длительной терапии саркоидоза [23].

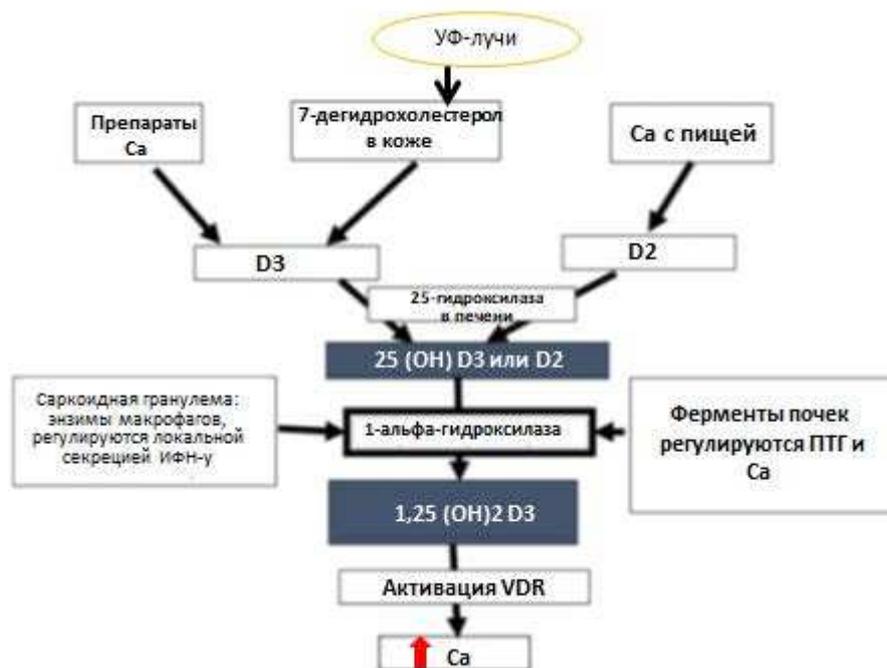


Рис. 1. Патогенез гиперкальциемии при саркоидозе. Адаптировано из [20]
Fig. 1. Pathogenesis of hypercalcemia in sarcoidosis. Adapted from [20]

гидроксилазы не подлежит регуляторному влиянию ПТГ. Активность этого фермента находится в зависимости от концентрации колекальциферола и стимулируется провоспалительными цитокинами: ИЛ-1 и ФНО-α и особенно ИФН-γ [19]. Лимфоциты фенотипа Th17.1 также могут секретировать ИФН-γ, и этот фенотип активации иммунитета связан с развитием саркоидоза.

Многие исследователи также полагают, что кальцитриол может быть биомаркером активности при саркоидозе [20, 22, 23]. Вместе с тем, у пациентов с саркоидозом отмечается дефицит кальциферола. Так, в исследовании 183 пациентов с саркоидозом, у 63% выявлено снижение 25-(OH)-D, и подтвердилась значительная отрицательная корреляция между 1,25-(OH)2-D и активностью данного заболевания [21].

Также имеются косвенные доказательства того, что сам по себе дефицит витамина D является фактором риска развития саркоидоза. Пик выявляемости заболевания чаще всего приходится на зимний сезон, когда уровень витамина D критически снижается [24–25]. Кроме того, распространенность саркоидоза увеличивается по мере удаления от экватора [24].

Наряду с этим иммунорегуляторные свойства 1,25-(ОН)₂-D при саркоидозе могут сыграть определенную положительную роль. На дендритных клетках, лимфоцитах и макрофагах, которые являются ключевыми иммунными клетками при развитии саркоидоза, обнаружены рецепторы к кальцитриолу. В результате активации рецепторов витамин D снижает активность и пролиферацию лимфоцитов, возможно, через ингибирование ИЛ-2 и ИФН- γ . Различные исследования показали, что ИЛ-2 и особенно ИФН- γ необходимы для иммунного ответа при саркоидозе [12]. Вследствие чего опосредованное ингибирование этих цитокинов

а ФНО- α и интерлейкином-6 (ИЛ-6), цитокинами, синтез которых увеличивается при саркоидозе [12].

Патогенез гиперкальциурии при саркоидозе не до конца исследован, возможно, повышенное выделение кальция с мочой обусловлено, главным образом, превышением порога канальцевой реабсорбции кальция [12]. Образование микролитов в почках у пациентов с саркоидозом можно ассоциировать с гиперкальциурией, например, в исследовании G. Carolongo et al. (2016) наличие камней в почках было связано с высоким выделением кальция с мочой, но не было обнаружено никакой связи между сывороточным витамином D и уровнем кальциурии (рис. 2), что позволяет предположить, что гиперкальциурия не зависит от концентрации 25-(ОН)D и 1,25-(ОН)₂D в сыворотке крови и может быть связана с нарушением реабсорбции кальция в почечных канальцах в результате поражения интерстициального отдела почечных канальцев саркоидозом.

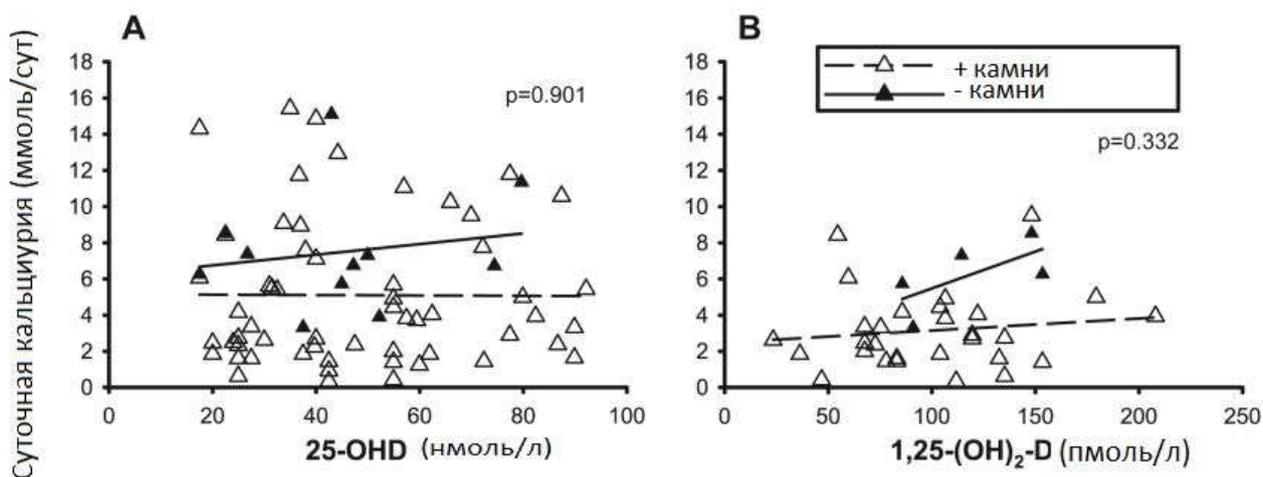


Рис. 2. Экскреция кальция с мочой у пациентов с саркоидозом, без конкрементов, в сравнении с пациентами с мочекаменной болезнью. Отсутствие значимой связи между 24-часовым уровнем кальция в моче и сывороточным 25-гидроксивитамин-D (25(OH)D) (левая панель) и 1,25-дигидроксивитамин-D (1,25-(OH)₂D) (правая панель) у пациентов с саркоидозом. Адаптировано из [26]

Fig. 2. Urinary calcium excretion in stone-free and stone-forming patients with sarcoidosis. No significant association between 24-hour urinary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) (left panel) and 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-(OH)₂D) (right panel) in patients with sarcoidosis. Adapted from [26]

является попыткой организма снизить активность воспалительной реакции в очагах воспаления.

Синтез ПТГ ингибируется повышением кальция и 1,25-(ОН)₂-D, таким образом, уровень ПТГ снижен при саркоидозе [12].

Однако в саркоидных гранулемах вырабатывается паратгормон-подобный пептид (ПТГпП) который играет определенную роль в метаболизме кальция. ПТГпП так же, как и ПТГ, стимулирует 1 α -гидроксилирование колекальциферола в активную форму витамина D, усугубляя гиперкальциемию, гиперкальциурию и резорбцию костной ткани. В отличие от ПТГ, экспрессия гена ПТГпП регулируется не ионами кальция и витамином D,

Лечение гиперкальциемии

Гиперкальциемия, выявленная у больных с острым саркоидозом, как правило, не требует дальнейших диагностических мероприятий и купируется курсом ГКС [12]. В случае если имеется сочетание гиперкальциемии без гистологического подтверждения саркоидоза необходимо исключение других причин повышения кальция, включая лимфому.

Терапия гиперкальциемии при саркоидозе необходима при повышении скорректированного кальция более 3,0 ммоль/л и/или наличия поражения почек (рис. 3) [12].

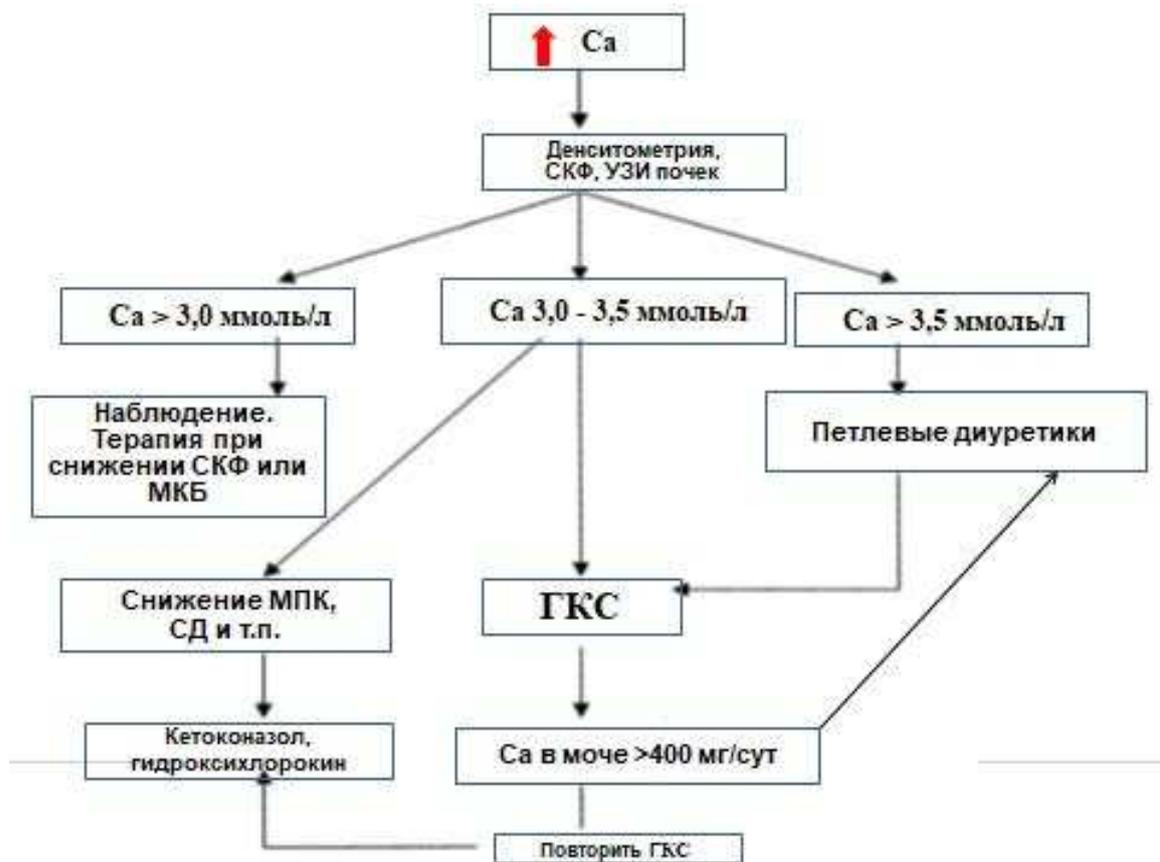


Рис. 3. Ведение гиперкальциемии при саркоидозе. Адаптировано из: [12]. Conron M., Young C., Beynon H.L.C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000; 39(7): 707-713. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>

Fig. 3. Management of hypercalcemia in sarcoidosis. Adapted from [12]. Conron M., Young C., Beynon H.L.C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000; 39(7): 707-713. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>

Средствами первой линии терапии гиперкальциемии при саркоидозе являются ГКС. Снижение всасывание кальция в кишечнике и снижение активности остеокластов на фоне применения ГКС уже само по себе оказывает благоприятное действие при гиперкальциемии любого генеза, но ингибирование 1 α -гидроксилазы в альвеолярных макрофагах вызывает снижение синтеза кальцитрио-

ла, что приводит в итоге к нормокальциемии (рис. 4). Препараты ГКС также подавляют экспрессию ИЛ-2 и ИНФ- γ , что в результате уменьшается продукция ПТГпП макрофагами, что также снижает уровень кальция [12]. Считается, что у пациентов, которые не реагируют на лечение стероидами в течение 2 недель, есть другие причины гиперкальциемии [27].

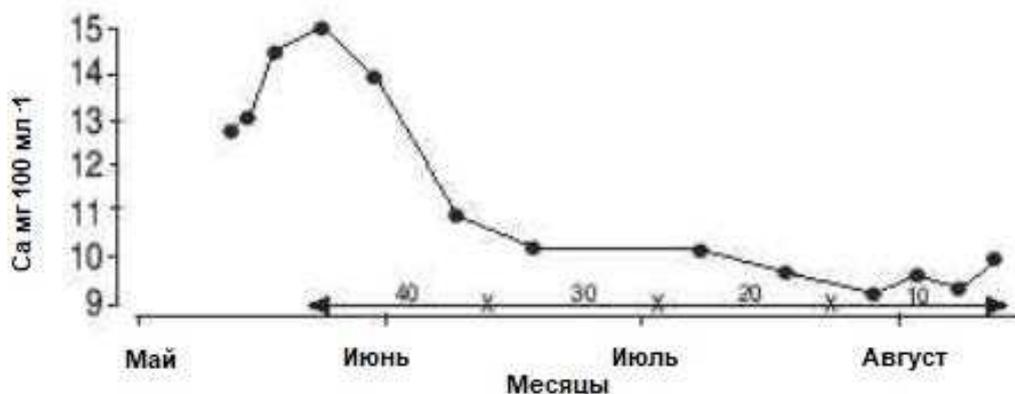


Рис. 4. Ответ гиперкальциемии на кортикостероидную терапию — серологическая концентрация кальция. Стрелки указывают на дозировку преднизолона (миллиграмм в день); ось X соответствует середине каждого месяца. Ответ обычно быстрый и происходит в пределах 1 недели. Адаптировано из [28]

Fig. 4. Response of hypercalcemia to corticosteroid therapy — serum calcium concentration. Arrows indicate prednisolone dosage (milligrams per day); x-axis represents the middle of each month. Response is usually rapid, occurring within 1 week. Adapted from [28]

В большинстве случаев возникает вопрос с коррекцией бессимптомной слабовыраженной гиперкальциемии с целью профилактики почечных и костных осложнений в долгосрочной перспективе. Рекомендации в данном случае сводятся к ограничению пребывания на солнце, отмене употребления рыбьего жира, и достаточному употреблению жидкости (более 2000 мл в сутки). Диета с ограничением продуктов, богатых кальцием, не обязательна, так как мало доказательств того, что она влияет на баланс кальция и может увеличить риск нефролитиаза [12].

Преднизолон в дозе 15–25 мг в сутки эффективно снижает повышенный кальций и является логичной терапией первой линии. Необходимо отметить, что ГКС сами по себе могут вызывать гиперкальциурию вследствие снижения реабсорбции кальция из почечных канальцев, что увеличивает почечную экскрецию кальция, ухудшая состояние пациента. В таких случаях рекомендуется повторное определение суточной кальциурии вскоре после начала терапии [12, 29].

Остается дискуссионным вопрос о назначении препаратов кальция и колекальциферола на фоне длительной терапии ГКС (ввиду риска снижения МПК на фоне этой терапии) при дефиците витамина D. В то время как некоторые предполагают, что эта терапия может привести к более высокому риску осложнений на фоне гиперкальциемии при саркоидозе, другие утверждают, что это предотвращает риск остеопороза [27]. В одном исследовании, проведенном A Sodhi et al. (2016), изучалось 196 пациентов с саркоидозом, и было обнаружено, что частота гиперкальциемии была выше в группе, получавшей витамин D (42,3%), по сравнению с группой, не получавшей добавки (18,3%) [30]. Однако в другом исследовании, проведенной L. S. Kamphuis et al. (2014), и соавторами, выявлено, что из 104 пациентов, получавших добавки кальция и витамина D, только у 5 была обнаружена гиперкальциемия [31]. Врачебному сообществу важно провести крупные когортные исследования относительно влияния добавки витамина D на пациентов с саркоидозом, чтобы повысить обобщаемость результатов.

Альтернативная терапия кетоконазолом может быть рассмотрена при отсутствии показаний к назначению ГКС в схеме лечения саркоидоза или при наличии противопоказаний к кортикостероидам. Кетоконазол является антифунгицидным препаратом, и ингибирует связанные с цитохромом р450 ферментные системы, участвующие в синтезе стероидов [12]. Фермент 1 α -гидроксилаза является р450-зависимой и применение этого препарата используется при первичном гиперпаратиреозе с целью уменьшения синтеза кальцитриола [32, 33]. Исходя из этого, комбинация кетоконазола и преднизолона приводит к значительному снижению дозы ГКС или даже их отмене [12].

Гидроксихлорохин не только вызывает снижение активности 1 α -гидроксилазы с торможением активации 1,25-(ОН) $_2$ -D, но благодаря своим иммунодепрессивным и противовоспалительным свойствам оказывает положительное влияние на течение саркоидоза [33].

Метотрексат и азатиоприн часто используются в качестве адъювантной терапии у пациентов с саркоидозом. Хотя они не оказывают прямого влияния на метаболизм кальция, они могут помочь контролировать гиперкальциемию, уменьшая количество гранулем [12].

Необходимо отметить, что ни один из препаратов за исключением преднизолона, не имеет в своих показаниях ни саркоидоз как таковой, так и гиперкальциемию, хотя и перечислены в клинических рекомендациях. Поэтому назначения подобного рода требуется оформлять, обязательно сверяясь со всеми юридическими нормами.

Терапия гиперкальциурии включает в себя профилактику нефролитиаза. ГКС обычно уменьшают гиперкальциурию за счет ингибирования синтеза 1,25-(ОН) $_2$ -D $_3$, вместе с тем, неоднократно описано увеличение введения кальция с мочой при применении ГКС вследствие снижения реабсорбции кальция в почечных канальцах [12, 29].

При наличии изолированной гиперкальциурии в сочетании с МКБ, отсутствии показаний к ГКС рекомендуется назначение тиазидного диуретика. Тиазидные диуретики действуют на дистальные извитые канальцы, подавляя выделение кальция, и тем самым снижают риск рецидива нефролитиаза при идиопатической гиперкальциурии примерно на 50% [12].

Костные нарушения при саркоидозе

У пациентов с саркоидными гранулемами может наблюдаться снижение МПК еще и до инициации терапии ГКС, что подтверждается в исследовании, проводимом N. Saidenberg-Kermanac'h et al. (2014) [34]. Предполагаемый механизм этого процесса может быть связан со стимуляцией остеокластов повышенным уровнем 1,25-(ОН) $_2$ -D. Кроме того, гранулематозное поражение кости при саркоидозе также может привести к остеопорозу и/или патологическому перелому [21]. Наряду с этим факторы воспаления (ИЛ, ФНО- α , рецептор-активатор лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL), а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор принимают участие в стимуляции резорбции кости [35].

В результате исследования оценки МПК с помощью количественной компьютерной томографии у пациентов с саркоидозом, не принимавших ГКС, L. Montemurro et al. (1991) обнаружили снижение уровней на $1,1 \pm 0,3$ SD, по сравнению с контрольной популяцией соответствующего возраста и пола [36].



Рис. 5. Ведение пациентов с саркоидозом и поражением костной ткани. Адаптировано из [21]

Fig. 5. Management of patients with sarcoidosis and bone lesions. Adapted from [21]

Применение ГКС, даже в низких дозах, как препаратов первой линии усугубляет снижение МПК и приводит к развитию остеопороза даже в молодой популяции [14].

Влияние ГКС на костный метаболизм состоит из нескольких факторов: торможение всасывания кальция в кишечнике, снижение активности остеобластов и повышение активности остеокластов, и ускорение экскреции кальция с мочой [14].

Ретроспективное когортное исследование 5722 пациентов с саркоидозом в Нидерландах подтвердило, что применение системных ГКС связано с повышенным риском перелома в 1,5 раза после поправки на возраст и пол, даже при дозах менее или равных 5 мг в сутки преднизолона. Вместе с тем, повышение дозы не приводило к дальнейшему увеличению риска перелома [21].

Обследование пациентов с повышенным риском развития остеопороза (рис. 5) включает в себя денситометрию, определение колекальциферола, кальцитриола, ПТГ, кальция, чтобы определить, следует ли предлагать препараты витамина D. Клинические рекомендации по лечению ГКС-индуцированного остеопороза предлагают добавление колекальциферола [14]. Однако для пациентов с саркоидозом, получающих глюкокортикоиды, это может вызвать появление или усугубление существующей гиперкальциемии, что делает лечение остеопороза у этой группы непростой проблемой.

В этих случаях целесообразно назначать препараты колекальциферола при саркоидозе после исключения гиперкальциемии и контролировать экскрецию кальция с мочой и содержание его в крови через 1 месяц после начала терапии [21].

Пациентам с нормальной МПК и отсутствием в анамнезе множественных переломов следует продолжать наблюдение в динамике (денситометрия через 2 года). При наличии остеопороза пероральные бифосфонаты, такие как алендронат, являются обычной терапией

первой линии у пациентов с саркоидозом [21]. Препаратами второй линии являются золедроновая кислота, деносуаб или терипаратид, как принято в общеклинической практике терапии остеопороза [37].

Заключение

За последние годы в изучении патогенеза саркоидоза был достигнут существенный прогресс, установлена важная роль различных факторов в развитии данной патологии: иммунологических, генетических и средовых. В настоящее время изучению данного вопроса уделяется большое внимание. Известно, что пациенты с саркоидозом могут иметь мочекаменную болезнь, остеопороз и гиперкальциемию, связанные с нарушением регуляции продукции кальцитриола. К сожалению, важность коррекции нарушений гомеостаза кальция в свете проблем поражения легких часто недооценивается. Тем не менее, более глубокое понимание факторов, влияющих на метаболизм кальция при саркоидозе, привело к применению кетоконазола и гидроксихлорохина при гиперкальциемии и тиазидных диуретиков при гиперкальциурии.

Хотя никаких специальных рекомендаций по саркоидозу и нарушениям кальциевого метаболизма в настоящий момент не принято, стратегия мониторинга основана на оценке риска. У пациентов с активным заболеванием или при длительной терапии ГКС плотность костной ткани следует оценивать каждые 1–2 года. Назначение безопасной и эффективной терапии для профилактики остеопороза целесообразно у молодых пациентов с саркоидозом, при длительном курсе ГКС, что уже сегодня подтверждается многочисленными исследованиями. Остается дискуссионным вопрос целесообразности терапии дефицита витамина D и препаратами кальция на фоне стабилизированной ги-

перкальциемии при саркоидозе у пациентов, получающих длительный курс ГКС, как средства профилактики остеопороза, что требует дальнейших проспективных исследований.

Список сокращений

1,25-(ОН)₂-D — кальцитриол
1,25-(ОН)₂-D₃ — холекальциферол
ГКС — глюкокортикоиды
ИЛ — интерлейкин
ИФН-γ — гамма-интерферон
МПК — минеральная плотности костной ткани
ПТГпП — паратгормон-подобный пептид
ПТГ — паратиреоидный гормон
ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа
ХБП — хроническая болезнь почек
Th — Т-хелперы
Treg — регуляторные Т-клетки

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of authors

The authors contributed equally to this article.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список источников

- Леншин А. В., Ильин А. В., Игнатова Е. А., Одириев А. Н. Некоторые аспекты из истории изучения саркоидоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Т. 87. С. 138–152. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-138-152>.
- Саркоидоз. Клинические рекомендации. МЗ РФ 2022 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/736_1?ysclid=m4goif012139397336.8 (дата обращения: 09.12.2024).
- Визель А. А., Визель И. Ю., Шакирова Г. Р. Оценка эффективности и безопасности применения метотрексата при прогрессирующем саркоидозе: ретроспективное наблюдательное исследование // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 2. С. 213–218. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218>.
- Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем // Практическая пульмонология. 2018. Т. 1. С. 65–68. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-cto-my-znaem-i-cto-my-mozhem> (дата обращения: 09.12.2024).
- Практическая пульмонология / под ред. В. В. Салухова. 2017 г. 416 с.
- Постникова Л. Б., Гудим А. Л., Болдина М. В., Кубышева Н. И. Клинические фенотипы больных саркоидозом в реальной клинической практике // Сибирское медицинское обозрение. 2022. Т. 3. С. 91–99. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-fenotipy-bolnyh-sarkoidozom-v-realnoy-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 09.12.2024).
- Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist // Intern. Emerg. Med. 2018. Vol. 13, № 3. P. 325–331. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1778-6>.
- Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol. 183, № 5. P. 573–581. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0865CI>.

- Patterson K. C., Chen E. S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment // Chest. 2018. Vol. 153, № 6. P. 1432–1442. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.030>.
- Harrel G., Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase levels // J. ClinInvest. 1939. Vol. 18. P. 687–93.
- Muther R., McCarron D., Bennett W. Renal manifestations of sarcoidosis // Arch. Intern. Med. 1981. Vol. 141. P. 643–5. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.1981.00340050089019>.
- Conron M., Young C., Beynon H. L. C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications // Rheumatology. 2000. Vol. 39, № 7. P. 707–713. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>.
- Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children // Acta paediatrica. 2004. Vol. 93, № 1. P. 30–36. <https://doi.org/10.1080/08035250310007213>.
- Салухов В. В., Ковалевская Е. А. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: современное состояние проблемы // Медлайн. Клиническая медицина. Терапия. 2018. Т. 19. С. 832–60.
- Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. Bone mineral content in sarcoidosis // Semin. Respir. Med. 1992. Vol. 13. P. 411–23.
- Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Курбанова В. В. Костные и внекостные эффекты витамина D, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский совет. 2018. Т. 4. С. 86–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-90-99>.
- Ожирение и ассоциированные заболевания: консервативное и хирургическое лечение. Руководство для врачей / под ред. С. Ф. Багненко, Е. В. Крюкова. СПб. Спецлит. 2022. 4778 с.
- Салухов В. В., Ковалевская Е. А. Взаимосвязь ожирения, дефицита витамина D и остеопороза, а также методы их коррекции // Фарматека. 2023. Т. 1–2. С. 232–239. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.232-239>.
- Максимов М. Л., Звездинцева А. А., Исмаилова М. А., Кулагина Л. Ю. Применение витамина D в профилактике инфицирования и развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 4. С. 37–44. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-4-37-44>.
- Baughman R. P., Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis // Curr. Opin. Pulm. Med. 2017. Vol. 23. P. 000–000. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000400>.
- Zhou Y., Lower E. E. Balancing altered calcium metabolism with bone health in sarcoidosis // Semin Respir Crit Care Med. 2020. Vol. 41. P. 618–625. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713009>.
- Hamada K., Nagai S., Tsutsumi T., Izumi T. Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis // Eur Respir J. 1998. Vol. 11. P. 1015–1020.
- Kavathia D., Buckley J. D., Rao D. et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis // Respir Med. 2010. Vol. 104. P. 564–570. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.004>.
- Vucinic V., Skodric-Trifunovic V., Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review // Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2011. Vol. 17. P. 297–302. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328348b3cb>.
- Newman L. S., Rose C. S., Maier L. A. Sarcoidosis // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 1224–1235.
- Capolongo G., Xu L. H. R., Accardo M. et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis // J Investig Med. 2016. Vol. 64, № 5. P. 1025–34. <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000101>.
- Mittal S., Pogorzelski K., Huxel C. et al. An Atypical Case of Extrapulmonary Sarcoidosis with Severe Hypercalcemia as Initial Presentation, Successfully Treated with Glucocorticoids // Clin. Pract. 2024. Vol. 14. P. 1264–1269. <https://doi.org/10.3390/clinpract14040102>.

28. Sharma O. P. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia // *Eur Respir Monograph* 2005. № 10. P. 220–232.
29. Duzen O., Erkoc R., Begenik H. et al. The Course of Hypercalcaemia and Related Markers of Bone Metabolism Parameters Associated with Corticosteroid Treatment // *Renal Failure*. 2012. Vol. 34, № 3. P. 338–342. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.648596>.
30. Sodhi A., Aldrich T. Vitamin D Supplementation: Not So Simple in Sarcoidosis // *Am. J. Med. Sci.* 2016. Vol. 352. P. 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.027>.
31. Kamphuis L. S., Bonte-Mineur F., van Laar J. A. et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis. P. Issupplementation safe? // *J. Bone Miner. Res.* 2014. Vol. 29. P. 2498–2503. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2262>.
32. Glass A. R., Eil C. Ketoconazole induced reduction in serum dihydroxyvitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients // *J. Clin Endocrinol Metab.* 1988. Vol. 66. P. 934–8.
33. Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации // *ПМЖ*. 2014. № 5. С. 356–360.
34. Saidenberg-Kermanac'h N., Semerano L., Nunes H. et al. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients // *Arthritis Res Ther.* 2014. Vol. 16, № 02. P. R78. <https://doi.org/10.1186/ar4519>.
35. Tatsuno I., Suzuki S., Yoshida T. et al. Disease-related risk of vertebral fracture during glucocorticoid treatment of collagen vascular diseases // *J Rheumatol.* 2011. Vol. 38. P. 2270–2272. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4443>.
36. Montemurro L., Fraioli P., Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis // *Sarcoidosis*. 1991. Vol. 8, № 01. P. 29–34.
37. Лобанова К. Г., Ушанова Ф. О. Диагностика и лечение остеопороза: смена парадигмы // *FOCUS Эндокринология*. 2024. Т. 1, № 5. С. 65–73. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-1-09>.

References

1. Lenshin A. V., Ilyin A. V., Ignatyeva E. A., Odireev A. N. Some aspects from the history of sarcoidosis study. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;87:138–152. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-138-152>. (In Russ.).
2. Clinical guidelines Sarcoidosis. Ministry of Health of the Russian Federation 2022 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/736_1?y_sclid=m4goif012139397336.8 (date accessed: 09.12.2024). (In Russ.).
3. Vize A. A., Vize I. Yu., Shakirova G. R. Evaluation of the efficacy and safety of methotrexate in progressive sarcoidosis: a retrospective observational study. *Pulmonology*. 2020;30(2):213–218. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-213-218>. (In Russ.).
4. Vize A. A., Vize I. Yu. Sarcoidosis: what we know and what we can. *Practical Pulmonology*. 2018;1:65–68. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sarkoidoz-cto-my-znaem-i-cto-my-mozhem> (date of access: 09.12.2024). (In Russ.).
5. *Practical Pulmonology* / eds by V. V. Salukhov. 2017. 416 p. (In Russ.).
6. Postnikova L. B., Gudim A. L., Boldina M. V., Kubysheva N. I. Clinical phenotypes of patients with sarcoidosis in real clinical practice. *Siberian Medical Review*. 2022;3:91–99. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-fenotipy-bolnyh-sarkoidozom-v-realnoy-klinicheskoy-praktike> (date of access: 09.12.2024). (In Russ.).
7. Bargagli E., Prasse A. Sarcoidosis: a review for the internist. *Intern. Emerg. Med.* 2018;13(3):325–331. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1778-6>.
8. Baughman R. P., Culver D. A., Judson M. A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(5):573–581. <https://doi.org/10.1164/rccm.201006-0865CI>.
9. Patterson K. C., Chen E. S. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment. *Chest*. 2018;153(6):1432–1442. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.030>.
10. Harrel G., Fisher S. Blood chemical changes in Boeck's sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase levels. *J. Clin Invest.* 1939;18:687–93.
11. Muther R., McCarron D., Bennett W. Renal manifestations of sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1981;141:643–5. <https://doi.org/10.1001/ARCHINT.1981.00340050089019>.
12. Conron M., Young C., Beynon H. L. C. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000;39(7):707–713. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>.
13. Hoffmann A. L., Milman N., Byg K. E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta paediatrica*. 2004;93(1):30–36. <https://doi.org/10.1080/08035250310007213>.
14. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: current state of the problem. *Medline. Clinical medicine. Therapy*. 2018;19:832–60. (In Russ.).
15. Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. Bone mineral content in sarcoidosis. *Semin. Respir. Med.* 1992;13:411–23.
16. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A., Kurbanova V. V. Bone and extraosseous effects of vitamin D, as well as the possibilities of drug correction of its deficiency. *Medical Council*. 2018; 4:86–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-90-99>. (In Russ.).
17. Obesity and associated diseases: conservative and surgical treatment. Manual for doctors / eds by S. F. Bagnenko, E. V. Kryukov. St. Petersburg. Special literature. 2022. 4778 p. (In Russ.).
18. Salukhov V. V., Kovalevskaya E. A. The relationship between obesity, vitamin D deficiency and osteoporosis, as well as methods of their correction. *Pharmateka*. 2023;1–2:232–239. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2023.1-2.232-239>. (In Russ.).
19. Maksimov M. L., Zvegintseva A. A., Ismailova M. A., Kulagina L. Yu. Use of vitamin D in the prevention of infection and development of severe forms of the new coronavirus infection COVID-19. *Practical Medicine*. 2021;19(4):37–44. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-4-37-44>. (In Russ.).
20. Baughman R. P., Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017;23:000–000. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000400>.
21. Zhou Y., Lower E. E. Balancing altered calcium metabolism with bone health in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:618–625. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713009>.
22. Hamada K., Nagai S., Tsutsumi T., Izumi T. Ionized calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in serum of patients with sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1998;11:1015–1020.
23. Kavathia D., Buckley J. D., Rao D. et al. Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104:564–570. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.004>.
24. Vucinic V., Skodric-Trifunovic V., Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17:297–302. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e328348b3cb>.
25. Newman L. S., Rose C. S., Maier L. A. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 1997;336:1224–1235.
26. Capolongo G., Xu L. H. R., Accardo M. et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1025–34. <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000101>.
27. Mittal S., Pogorzelski K., Huxel C. et al. An Atypical Case of Extrapulmonary Sarcoidosis with Severe Hypercalcemia as Initial Presentation, Successfully Treated with Glucocorticoids. *Clin. Pract*. 2024;14:1264–1269. <https://doi.org/10.3390/clinpract14040102>.
28. Sharma O):Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Monograph*. 2005;(10):220–232.
29. Duzen O., Erkoc R., Begenik H. et al. The Course of Hypercalcaemia and Related Markers of Bone Metabolism Parameters Associated with Corticosteroid Treatment. *Renal Failure*. 2012;34(3):338–342. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.648596>.
30. Sodhi A., Aldrich T. Vitamin D Supplementation: Not So Simple in Sarcoidosis. *Am. J. Med. Sci.* 2016;352:252–257. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.027>.
31. Kamphuis L. S., Bonte-Mineur F., van Laar J. A. et al. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: Issupplementation safe? *J. Bone Miner. Res.* 2014;29:2498–2503. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2262>.

32. Glass A. R., Eil C. Ketoconazole induced reduction in serum dihydroxyvitamin D and total serum calcium in hypercalcemic patients. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:934–8.
33. Vigel A. A., Vigel I. Yu. Sarcoidosis: international consensus documents and recommendations. *RMJ.* 2014;(5):356–360. (In Russ.).
34. Saidenberg-Kermanac'h N., Semerano L., Nunes H. et al. Bone fragility in sarcoidosis and relationships with calcium metabolism disorders: a cross sectional study on 142 patients. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(02):R78. <https://doi.org/10.1186/ar4519>.
35. Tatsuno I., Suzuki S., Yoshida T. et al. Disease-related risk of vertebral fracture during glucocorticoid treatment of collagen vascular diseases. *J Rheumatol.* 2011;38:2270–2272. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.50.4443>.
36. Montemurro L., Fraioli P., Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1991;8(01):29–34.
37. Lobanova K. G., Ushanova F. O. Diagnostics and treatment of osteoporosis: a paradigm shift. *FOCUS Endocrinology.* 2024;1(5):65–73. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-1-09>. (In Russ.).

Информация об авторах

Владимир Владимирович Салуков, доктор медицинских наук, профессор, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, vlasaluk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1851-094>; **Елена Александровна Ковалевская**, кандидат медицинских наук, старший преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, fili-elena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>; **Буркова Юлия Сергеевна**, кандидат медицинских наук, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, sjs81@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0276-9863>.

Information about authors

Vladimir V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the 1st department (advanced therapy for doctors), S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, vlasaluk@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1851-094>; **Elena A. Kovalevskaya**, Cand. of Sci. (Med.), Senior lecturer of the 1st department (advanced therapy for doctors), S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, fili-elena@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3784-8473>; **Julia S. Burkova**, Cand. of Sci. (Med.), Senior lecturer of the 1st department (advanced therapy for doctors), S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation, sjs81@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0276-9863>.