

5. Гиллер, Д.Б., Шайхаев, А.А., Васильева, И.А. Эффективность частичных резекций легких у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / Д.Б. Гиллер, А.А. Шайхаев, И.А. Васильева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008. № 5. С. 6–10.
6. Горovenko, Г.Г. Хирургическое лечение каверн при туберкулезе путем их вскрытия / Г.Г. Горovenko. Киев: Госмедиздат, 1954. 106 с.
7. Елькин, А.В., Репин, Ю.М., Кобак, М.Э. Эффективность резекций легких и пневмонэктомии у больных с тотальной лекарственной устойчивостью / А.В. Елькин, Ю.М. Репин, М.Э. Кобак // VII Российский съезд фтизиатров. М., 2003. С. 277–278.
8. Лаптев, А.Н. О предпочтительности торакопластики перед резекцией легких у больных туберкулезом легких с МЛУ / А.Н. Лаптев // Сб. трудов XI нац. конгресса по болезням органов дыхания. СПб. 2001. № 864.
9. Лаптев, А.Н. Тактика лечения пиопневмоторакса, возникшего вследствие перфорации туберкулезной каверны / А.Н. Лаптев // Проблемы туберкулеза. 1984. № 2.
10. Лаптев, А.Н. Органощадящие операции при деструктивных процессах в легких / А.Н. Лаптев // Материалы научн.-практ. конференции ученых Донбасса. Ворошиловград, 1974. С. 39–41.
11. Лаптев, А.Н. Органощадящие операции при деструктивных процессах в легких / А.Н. Лаптев // Материалы 17-й научн.-практ. конференции фтизиатров Монголии. Улан-Батор, 1987. С. 37–39.
12. Мишин, В.Ю., Чуканов, В.И., Васильева, И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева // Проблемы туберкулеза. 2002. № 12. С. 18–23.
13. Озиренко, А.П. Органощадящее хирургическое лечение деструктивных поражений легких при туберкулезе и другой легочной патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.П. Озиренко. М., 1986. 33 с.
14. Стойко, Н.Г. Хирургическое лечение легочного туберкулеза / Н.Г. Стойко. М., 1949.

Дата поступления: 03.12.2015 г.

Научная публикация

Бородина Г.Л.

Белорусский государственный медицинский университет

## Анализ минеральной плотности костной ткани при саркоидозе органов дыхания во взаимосвязи с лабораторными и функциональными показателями

### Резюме

проведен анализ уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 51 пациента с саркоидозом органов дыхания. Показано, что даже у молодых пациентов с саркоидозом, не принимавших глюкокортикоиды (ГК), нередко наблюдается остеопения, причем степень снижения плотности костной ткани повышается пропорционально степени снижения ЖЕЛ. Обнаружена также отрицательная корреляционная связь между показателями МПКТ и уровнями фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина (ИЛ-6). Рассчитаны пороговые значения ЖЕЛ < 70%, а также содержания ФНО- $\alpha$  в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) > 2,4 мкг/л и ИЛ-6 > 30,0 мкг/л, при которых вне зависимости от полового признака целесообразно проводить мониторинг уровня минеральной плотности костной ткани.

**Ключевые слова:** саркоидоз органов дыхания, минеральная плотность костной ткани, цитокины ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6.

Baradzina H.L.

Analysis of bone mineral density in pulmonary sarcoidosis in conjunction with laboratory and functional indicators

### Abstract

The analysis of the level of bone mineral density (BMD) in 51 patients with pulmonary sarcoidosis was conducted. It has been shown that even in young patients with sarcoidosis, not taking glucocorticoids (GK), often observed osteopenia, with a reduction of bone density increases in proportion to the degree of reduction VC. Also we found a negative correlation between BMD and levels of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and interleukin IL-6.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, bone mineral density, cytokines, tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and interleukin IL-6.

### Введение

Саркоидоз является системным заболеванием неизвестной природы, характеризующимся образованием неказеифицирующихся гранулем, мультисистемным поражением и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая ФНО- $\alpha$  [1]. В настоящее время является доказанным, что нарушение метаболизма кальция при саркоидозе является результатом синтеза кальцитриола альвеолярными макрофагами при формировании гранулем [2], причем синтез кальцитриола увеличивается «дозозависимым» образом в присутствии  $\gamma$ -интерферона, который при активном саркоидозе продуцируется спонтанно активированными лимфоцитами и альвеолярными макрофагами [3]. Патогенез деминерализации костей остается невыясненным и требует уточнения. С одной стороны, известно, что провоспалительные цитокины стимулируют экстра-ренальный синтез кальцитриола макрофагами [4]. Полагают, что цитокины не только инициируют и поддерживают воспалительный процесс, но и регулируют активность остеокластов и остеобластов. С другой стороны, по данным G. Rizzato [5], остеопения наблюдается более чем у 50% пациентов с медленно прогрессирующим или волнообразным хроническим течением саркоидоза. Таким образом, поиск иммунологических маркеров остеопении является, безусловно, актуальной и клинически значимой, но нерешенной задачей, их определение позволило бы объективизировать показания для мониторинга показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом для профилактики остеопороза.

**Целью данной работы** явилось изучение минеральной плотности костной ткани пациентов с саркоидозом органов дыхания и оценка влияния на нее различных лабораторных и функциональных показателей.

### Материал и методы

С целью изучения минеральной плотности костной ткани сформирована группа из 51 пациента с саркоидозом без поражения костно-суставного аппарата и сопутствующих эндокринных заболеваний, никогда не лечившиеся ГК (средний возраст составил 38,5  $\pm$  4,7 лет; 95% ДИ: 29,5–47,6; соотношение лиц женского и мужского пола – 22/29). Длительность заболевания составила в среднем 4,3  $\pm$  0,7 лет; 95% ДИ 2,93–5,67.

Критерии включения в исследование:

1. Саркоидоз органов дыхания (I–III стадии).
2. Возраст от 18 до 55 лет.

Критерии исключения из исследования:

1. Саркоидоз органов дыхания, сочетанный с поражением костей.
2. Поражение костно-суставного аппарата несаркоидозной природы.
3. Наличие эндокринных заболеваний, связанных с нарушением уровня гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и половых гормонов.
4. Наличие других сопутствующих заболеваний с нарушением функции органов и систем организма, острых (и обострения



хронических) воспалительных и инфекционных заболеваний, онкологических процессов, заболеваний крови и т. д.

5. Наличие осложнений основного заболевания, требующих экстренной помощи (легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс и т. д.).

6. Ранее диагностированные остеопороз или остеопения.

7. Использование системных ГК в анамнезе.

8. Отказ от включения в исследование.

Изучение минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом проводилось в сравнении с контрольной группой из 53 человек без факторов риска вторичного остеопороза в возрасте  $37,4 \pm 6,1$  лет; соотношение лиц женского и мужского пола – 24/29. Так же как и в основной группе исключалось наличие сопутствующих заболеваний, которые могли оказать влияние на минеральную плотность костной ткани (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

Клинические признаки	Пациенты с саркоидозом, n = 51	Контрольная группа, n = 53
Средний возраст, лет	$38,5 \pm 4,7$	$37,4 \pm 6,1$
Соотношение лиц женского и мужского пола	22/29	24/29
Курение	5	6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$26,9 \pm 4,2$	$24,8 \pm 5,7$
Саркоидоз, медиастинальная форма (стадия I)	24	
Саркоидоз, легочно-медиастинальная форма (стадия II)	18	
Саркоидоз, легочная форма (стадия III)	9	
Бессимптомный саркоидоз	26	
Неспецифические симптомы (слабость, артритический и интоксикационный синдромы)	20	
Симптомы, связанные с вовлечением органов дыхания	8	
Нормальная функция внешнего дыхания	23	
Обструктивные нарушения функции внешнего дыхания	8	
Рестриктивные нарушения ФВД	13	
Смешанные нарушения ФВД с преобладанием обструктивных	4	
Смешанные нарушения ФВД с преобладанием рестриктивных	6	

Дополнительно для изучения влияния ГК на минеральную плотность костной ткани обследовано 15 пациентов с саркоидозом органов дыхания, принимавших системные ГК в течение не менее 6 месяцев в среднетерапевтических дозировках.

Минеральную плотность костной ткани (BMD) определяли на диагностическом комплексе DEXAScanDX-10 (Direx, Израиль) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Исследованию подвергались медиадистальный (BMDMD) и ультрадистальный (BMDUD) отрезок костей предплечья на не доминантной руке. Так как имеются данные литературы о том, что костная масса организма находится в прямой зависимости от показателей МПКТ дистального отдела костей предплечья, то это позволило нам экстраполировать результаты денситометрических показателей костей предплечья на осевой скелет в целом.

Согласно критериям ВОЗ, стандартом диагностики остеопороза является T-критерий (стандартное отклонение (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы):

1. Норма – величина SD по T-критерию до – 1.

2. Остеопения – величина SD по T-критерию от – 1 до – 2,5.

3. Остеопороз – величина SD по T-критерию от – 2,5 и меньше.

В возрастной группе до 50 лет для анализа минеральной плотности костной ткани используется Z-критерий. В связи с этим определяли 3 показателя: абсолютную плотность костной ткани в мг/см<sup>2</sup>, T-критерий и Z-критерий.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных статистических программ Statistica 7.0.

### Результаты и обсуждение

Проведено исследование уровня МПКТ при саркоидозе. Зарегистрированы следующие показатели денситометрии костей: BMD-UD составил  $403,41 \pm 29,13$  мг/см<sup>2</sup> (T-критерий –  $-0,98 \pm 0,12$ ; Z-критерий –  $0,21 \pm 0,23$ ) по сравнению с  $486,42 \pm 25,22$  мг/см<sup>2</sup> в контроле,  $p < 0,05$ ; BMD-MD составил –  $689,33 \pm 30,32$  мг/см<sup>2</sup> (T-критерий –  $-0,61 \pm 0,12$ , Z-критерий –  $0,14 \pm 0,11$ ) по сравнению с  $798,3 \pm 31,43$  мг/см<sup>2</sup> в референтной группе,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика денситометрических показателей пациентов

Денситометрические показатели	Пациенты с саркоидозом, n = 51	Контрольная группа, n = 53	p
BMD-UD, мг/см <sup>2</sup>	$403,41 \pm 29,13$	$486,42 \pm 25,22$	$< 0,05$
T-критерий	$-0,98 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,14$	$< 0,05$
Z-критерий	$0,21 \pm 0,23$	$1,62 \pm 0,17$	$< 0,05$
BMD-MD, мг/см <sup>2</sup>	$689,33 \pm 30,32$	$798,31 \pm 31,43$	$< 0,05$
T-критерий	$-0,61 \pm 0,12$	$0,43 \pm 0,05$	$< 0,05$
Z-критерий	$0,14 \pm 0,11$	$1,75 \pm 0,06$	$< 0,05$

Таким образом, в процессе исследования выявлено снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом по сравнению с контрольной группой в среднем на 17,07% (BMD-MD) и на 13,65% (BMD-UD). Приведенные показатели свидетельствуют о сравнительно равномерном уровне деминерализации губчатого и компактного вещества костей. Остеопороз не был диагностирован ни у одного из обследованных.

Для исключения влияния на МПКТ обследованных нами пациентов с саркоидозом проведен анализ значимых с точки зрения минерального обмена биохимических тестов и уровня гормонов (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Характеристика лабораторных параметров обследованных групп

Клинические признаки	Пациенты с саркоидозом, n = 51	Контрольная группа, n = 53	p
Общий белок, г/л	$73,34 \pm 4,71$	$72,31 \pm 4,56$	$> 0,05$
Калий, ммоль/л	$4,83 \pm 0,11$	$4,58 \pm 0,03$	$> 0,05$
Натрий, ммоль/л	$143,74 \pm 1,71$	$141,45 \pm 1,24$	$> 0,05$
Кальций общий, ммоль/л	$2,52 \pm 0,06$	$2,38 \pm 0,07$	$> 0,05$
Щелочная фосфатаза, ед/л	$98,36 \pm 4,59$	$87,25 \pm 7,57$	$> 0,05$

Как показывает таблица, показатели общего белка, калия, натрия, щелочной фосфатазы находились в пределах нормальных значений и не отличались от показателей контрольной группы. То, что статистически достоверного влияния активности щелочной фосфатазы на минеральную плотность костной ткани не было выявлено, говорит о сохранности процессов костного ремоделирования у пациентов с саркоидозом.

Уровень кальция в крови у многих пациентов был на верхней границе нормы, так как опосредованное кальцитриолом наруше-



ние метаболизма кальция при саркоидозе является нередким при саркоидозе, но различия между группами обследованных также не были статистически значимыми.

В дальнейшем мы провели исследование уровня гормонов щитовидной железы, паратгормона, кортизола и АКТГ, способных оказать влияние на МПКТ (табл. 4).

Таблица 4

Содержание гормонов щитовидной железы, ТТГ, ТГ, паратгормона, АКТГ, кортизола в обследованных группах

Клинические признаки	Пациенты с саркоидозом, n = 51	Контрольная группа, n = 53	p
ТТГ, нмоль/л	121,6 ± 9,21	117,61 ± 14,40	> 0,05
ТГ, нг/мл	9,41 ± 0,89	9,67 ± 1,01	> 0,05
Паратгормон, пг/мл	45,24 ± 3,11	42,81 ± 4,13	> 0,05
Т3, нмоль/л	1,44 ± 0,16	1,72 ± 0,14	> 0,05
Т4, нмоль/л	66,31 ± 15,84	82,13 ± 19,01	> 0,05
АКТГ, нмоль/л	19,28 ± 5,54	12,23 ± 3,71	> 0,05
Кортизол, нмоль/л	382,5 ± 49,71	462,5 ± 31,88	> 0,05

Как показывает таблица, содержание тиреотропного гормона, тиреоглобулина и паратгормона в сыворотке крови пациентов с саркоидозом значимо не отличалось от нормального значения. Уровень тироксина и содержание трийодтиронина имели тенденцию к снижению. Взаимосвязи между рентгенологической стадией процесса, степенью активности, возрастно-половыми характеристиками пациентов и содержанием гормонов щитовидной железы установить не удалось.

Содержание кортизола в плазме крови пациентов с саркоидозом колебалось в широких пределах, но мало отличалось от контрольных значений. Имелась лишь тенденция к снижению его уровня, преимущественно у лиц с острым течением саркоидоза и особенно при синдроме Лефгрена. Зависимости от рентгенологической стадии саркоидоза, а также пола и возраста пациентов выявлено не было. Содержание АКТГ находилось на верхней границе нормы и в целом соответствовало данным контрольной группы ( $p > 0,05$ ).

При гендерном анализе результатов ожидалось, что частота остеопении у женщин будет выше, однако показатели минеральной плотности в обеих группах статистически значимо не различались (рис. 1).

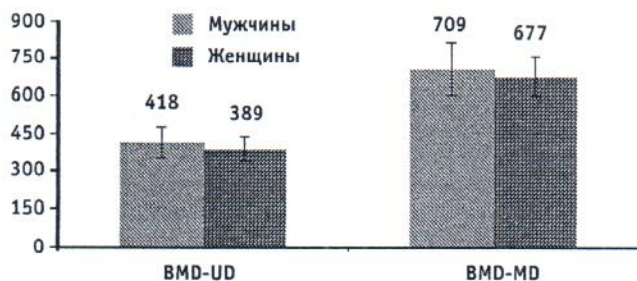


Рис. 1. МПКТ (BMD-UD и BMD-MD) у пациентов разного пола

Для оценки влияния массивности и характера поражения органов дыхания на МПКТ проведено сравнение МПКТ у пациентов с разными формами саркоидоза (рис. 2).

Статистически значимых различий уровня МПКТ не было выявлено, однако обнаружена явная тенденция к снижению показателей МПКТ у пациентов с массивными легочными диссеминациями на фоне пневмофиброза (легочно-медиастинальная и легочная формы саркоидоза) по сравнению с результатами пациентов с

медиастинальной формой, при которой были поражены только внутригрудные лимфоузлы (BMD-UD составил  $382,13 \pm 27,15$  и  $429,44 \pm 24,17$  мг/см<sup>2</sup> соответственно, а BMD-MD –  $655,44 \pm 35,34$  и  $724,42 \pm 39,20$  мг/см<sup>2</sup> соответственно,  $p > 0,05$ ).



Рис. 2. МПКТ (BMD-UD и BMD-MD) у пациентов с разными формами саркоидоза

Обнаружив эту тенденцию, мы посчитали целесообразным сравнить МПКТ у пациентов с нормальной вентиляционной функцией и при снижении показателей ФВД (рис. 3).

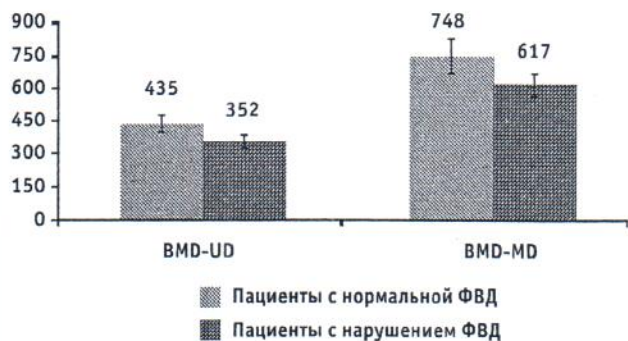


Рис. 3. Влияние вентиляционных нарушений на МПКТ при саркоидозе (BMD-UDST и BMD-MDST), мг/см<sup>2</sup>

У пациентов со снижением ЖЕЛ, что свидетельствует о тяжести процесса в легких (и косвенно о распространенности поражения), минеральная плотность костей (BMD-UD и BMD-MD) составила в среднем около 80% от значения данного показателя у пациентов с нормальной функцией легких. Различия в уровне минеральной плотности компактного вещества (BMD-UD) носило характер тенденции, а различия между показателями МПКТ губчатого вещества (BMD-MD) было статистически достоверно,  $p < 0,05$ . Таким образом, можно предположить влияние нарушений функции внешнего дыхания на МПКТ у пациентов с саркоидозом.

Нами была отмечена прямо пропорциональная зависимость между степенью деминерализации костей и нарушениями функции внешнего дыхания, прежде всего, жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ( $r = 0,750$ ; рис. 4).

Полученные данные о наличии корреляционных взаимосвязей между уровнями ФВД и МПКТ послужили основанием для проведенного нами статистического анализа с целью определения порогового значения ЖЕЛ, которое позволяет определить целесообразность дальнейшего обследования пациентов в отношении МПКТ. Для анализа качества бинарного классификатора мы использовали ROC-анализ (рис. 5).

Площадь под кривой AUC составила 0,826 (стандартная ошибка = 0,065, асимптотический 95% доверительный интервал: нижняя граница – 0,698, верхняя – 0,954), что соответствует очень хорошему качеству классификатора. В результате при значениях



чувствительности – 92%, специфичности – 82% получили пороговое значение ЖЕЛ, равное 69,5%. Так как значения показателей ФВД принято указывать в целых числах, то округлили до 70%. Таким образом, если ЖЕЛ у пациентов с саркоидозом составляет менее 70%, то рекомендуется проводить мониторинг минеральной плотности костной ткани.

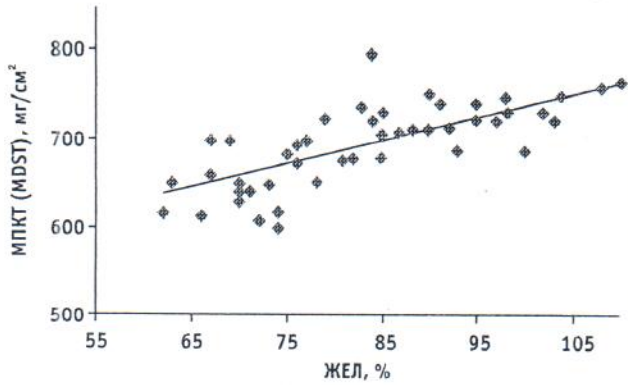


Рис. 4. Корреляционная зависимость между уровнем ЖЕЛ (%) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе

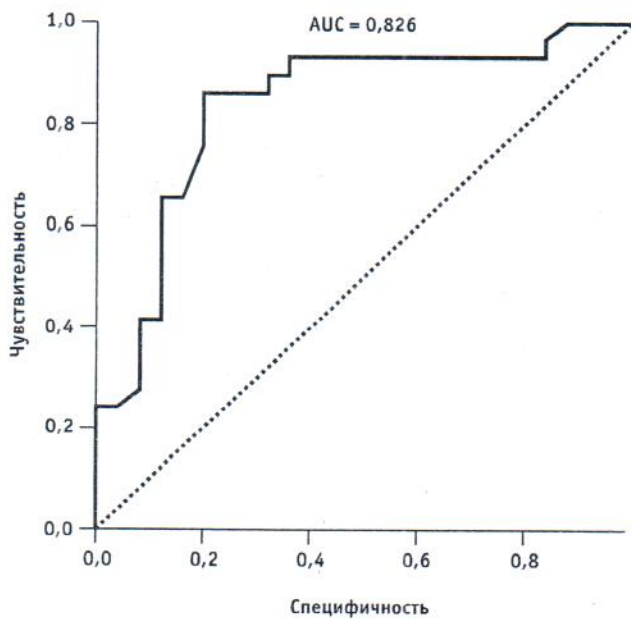


Рис. 5. ROC-кривая зависимости между уровнем ЖЕЛ (%) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе

Так как у части пациентов с нормальной ФВД также было выявлено снижение МПКТ, то мы предположили, что на МПКТ при саркоидозе могут оказывать значительное влияние и другие факторы, например, содержание цитокинов. При анализе влияния провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 выявлено, что у пациентов с высоким содержанием цитокинов уровень МПКТ был снижен на 28,9%. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между показателями МПКТ и содержанием в лавже ИЛ-6 ( $r = -0,631$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,640$ ) (рис. 6 и 7).

По-видимому, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 наряду с другими цитокинами инициируют остеокласт-опосредованную резорбцию за счет системного синергического действия на костную ткань.

Получив данные о наличии корреляционных взаимосвязей между уровнями ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и МПКТ, мы вновь использовали ROC-анализ с целью определения порогового значения уровня

цитокинов, которое дает возможность определиться с планом дальнейшего обследования пациентов (рис. 8).

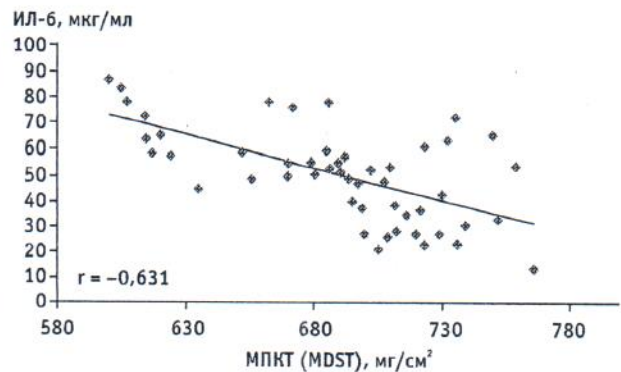


Рис. 6. Корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе

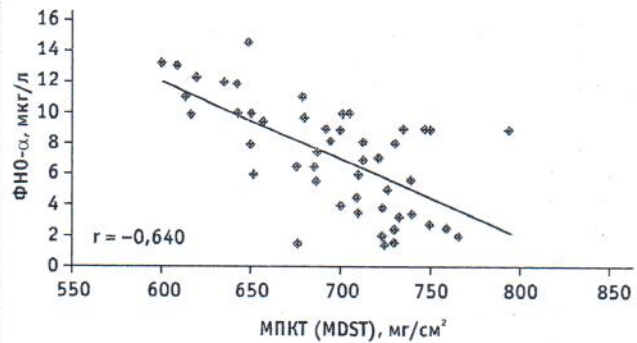


Рис. 7. Корреляционная зависимость между уровнем ФНО- $\alpha$  и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе

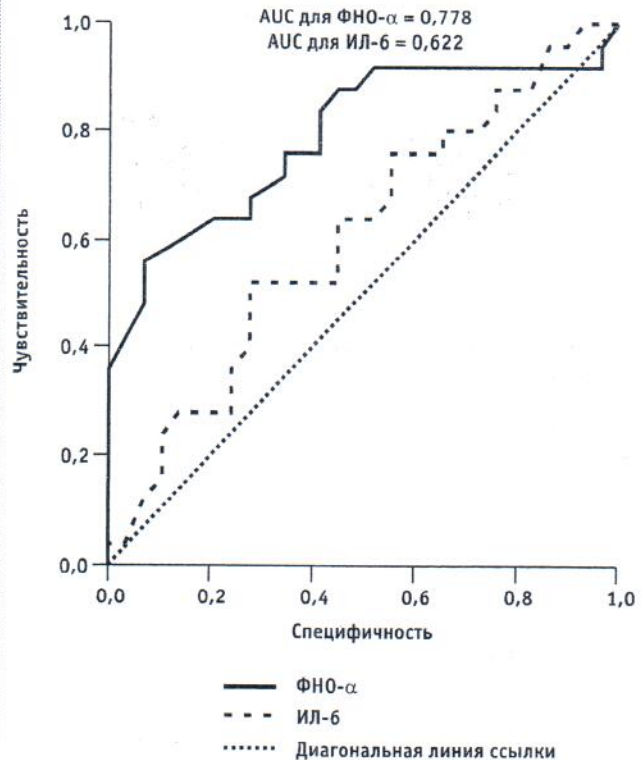


Рис. 8. ROC-кривая зависимости между уровнями цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и МПКТ (BMD-MDST, мг/см<sup>2</sup>) при саркоидозе



В результате получили пороговые значения для ФНО- $\alpha$  в БАЛ, равное 2,4 мкг/л (площадь под кривой AUC = 0,778; стандартная ошибка = 0,069, асимптотический 95% доверительный интервал: нижняя граница -0,643, верхняя - 0,913), что соответствует хорошему качеству классификатора; чувствительность - 91%, специфичность - 86%) и для ИЛ-6 в БАЛ, равное 30,0 мкг/л (площадь под кривой AUC = 0,622; стандартная ошибка = 0,079, асимптотический 95% доверительный интервал: нижняя граница -0,467, верхняя - 0,777, что соответствует среднему качеству классификатора; чувствительность - 87%, специфичность - 79%), при которых резко возрастает риск развития остеопороза.

В результате исследований доказана значимость провоспалительных цитокинов в развитии остеопении при саркоидозе, подтверждающих гипотезу о цитокин-зависимом механизме костной резорбции, а иммунологические процессы, имеющие определяющее значение в патогенезе саркоидоза, должны рассматриваться и с точки зрения их влияния на костную ткань.

Таким образом, высокий уровень провоспалительных цитокинов в БАС (ФНО- $\alpha$  > 2,4 мкг/л и ИЛ-6 > 30,0 мкг/л) и снижение ЖЕЛ ниже 70% можно рассматривать как дополнительные факторы риска остеопении (наряду с приемом системных ГК, исходно низкой массой тела, отказом от употребления молочных продуктов, курением, низкой физической активностью, чрезмерным употреблением кофе и т. д.).

Для изучения влияния на минеральную плотность костной ткани характера терапии проведено сравнение показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов с саркоидозом органов дыхания, принимавших системные ГК в течение не менее 6 месяцев в среднетерапевтических дозировках (25–35 мг в расчете на преднизолон) и лечившихся без их использования.

Оказалось, что уровень минеральной плотности у пациентов с саркоидозом на фоне терапии системными ГК был достоверно ниже, чем у пациентов, лечившихся с использованием других методов лечения (рис. 9).



Рис. 9. Уровень минеральной плотности костной ткани при саркоидозе на фоне различных режимов лечения, мг/см²

МПКТ губчатого вещества костей (BMD-UDST) у пациентов, лечившихся ГК, составила  $299,3 \pm 21,2$  мг/см², а компактного (BMD-MDST) -  $524,1 \pm 32,5$  мг/см², в то время как у лечившихся другими методами -  $415,4 \pm 28,3$  мг/см² и  $699,7 \pm 41,8$  мг/см² соответственно,  $p < 0,05$ , что следует учитывать при выборе метода лечения.

Вероятно, применение ГК потенцирует негативное влияние самого заболевания на уровень минерализации костей, и при их совместном воздействии частота развития остеопении значительно возрастает.

Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности дальнейших разработок по изучению взаимосвязей между цитокиновой дисфункцией, уровнями кальцитриола и МПКТ. Углубление уровня знаний о нарушениях обмена кальцитриола и будет способствовать внедрению современных диагностических и терапевтических приемов в клиническую практику.

Таким образом, для профилактики остеопороза у пациентов с саркоидозом, у которых уровень ФНО- $\alpha$  в БАЛ > 2,4 мкг/л, ИЛ-6 > 30,0 мкг/л, а уровень ЖЕЛ < 70% вне зависимости от полового признака целесообразно проводить мониторинг уровня минеральной плотности костной ткани, а при необходимости - медикаментозную коррекцию нарушений обмена кальция. Так как известно, что у пациентов с саркоидозом нередко наблюдается высокий уровень кальция в крови, являющийся одним из признаков активности, а гиперкальциемия и кальциурия могут приводить к нефрокальцинозу и приступам почечной колики, то препараты, содержащие кальций, противопоказаны при саркоидозе. Для коррекции нарушений минеральной плотности костной ткани в данном случае рекомендуется прием бисфосфонатов.

Наше исследование доказывает, что при назначении системных ГК пациентам с саркоидозом в среднетерапевтических дозах проявляется их потенцирующее негативное влияние на уровень минерализации костей и значительно повышается риск развития остеопороза. Это обстоятельство является еще одним подтверждением необходимости серьезного подхода к назначению ГК, особенно при отсутствии неотложных показаний. Анти-ФНО- $\alpha$  терапия пентоксифиллином во многих случаях может быть использована как альтернатива системным ГК.

#### Выводы

1. Результаты работы показали, что даже у молодых пациентов с саркоидозом, не принимающих ГК, нередко наблюдается остеопения, причем степень снижения плотности костной ткани повышается пропорционально степени снижения ЖЕЛ ( $r = 0,750$ ). Обнаружена также отрицательная корреляционная связь между показателями МПКТ и уровнями ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,640$ ) и ИЛ-6 ( $r = -0,631$ ) при саркоидозе, свидетельствующая о цитокин-зависимом механизме костной резорбции. Рассчитаны пороговые значения ЖЕЛ < 70% (AUC = 0,826; чувствительность - 92%, специфичность - 82%), а также содержания ФНО- $\alpha$  в БАЛ > 2,4 мкг/л (AUC = 0,778; чувствительность - 91%, специфичность - 86%) и ИЛ-6 > 30,0 мкг/л (AUC = 0,622; чувствительность - 87%, специфичность - 79%) при которых вне зависимости от полового признака целесообразно проводить мониторинг уровня минеральной плотности костной ткани, а при необходимости - медикаментозную коррекцию нарушений обмена кальция.

2. При назначении системных ГК пациентам с саркоидозом в среднетерапевтических дозах проявляется их потенцирующее негативное влияние на уровень минерализации костей и значительно повышается риск развития остеопении (МПКТ губчатого вещества костей у пациентов, лечившихся ГК, составила  $299,3 \pm 21,2$  мг/см², а компактного -  $524,1 \pm 32,5$  мг/см², в то время как у лечившихся другими методами -  $415,4 \pm 28,3$  мг/см² и  $699,7 \pm 41,8$  мг/см² соответственно,  $p < 0,05$ , что следует учитывать при выборе метода лечения).

#### Литература

1. Визель, А.А. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации / А.А. Визель // Русский медицинский журнал: заболевания органов дыхания. 2014. № 5. С. 356-360.
2. Adams, J.S. Abnormal calcium homeostasis in sarcoidosis / J.S. Adams // Endocrinology a. Metabolism Clinics of North America. 1989. V. 18. P. 765-778.
3. Cornan, M. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications / M. Cornan, C. Yong, H.L.C. Beynon // Rheumatology. 2000. V. 39. P. 707-713.
4. Ziegenhagen, M.W. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance / M.W. Ziegenhagen, J. Muller-Quernheim // J. Intern. Med. 2003. V. 253. P. 18-30.
5. Rizzato, G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis / G. Rizzato // Thorax. 1998. V. 53. P. 425-429.

Дата поступления: 17.11.2015 г.