

© ГУДИМ А. Л., ПОСТНИКОВА Л. Б., КОСТРОВ В. А., МИРОНОВ А. А.

УДК: 612.2: 616-002.28

DOI: 10.20333/2500136-2020-1-27-35

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в диагностике функциональных нарушений у пациентов с саркоидозом органов дыхания

А. Л. Гудим¹, Л. Б. Постникова¹, В. А. Костров¹, А. А. Миронов²¹Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород 603000, Российская Федерация²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород 603950, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности функциональных нарушений у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) с помощью кардиопульмонального нагрузочного тестирования с газовым анализом (КПНТ).

Материал и методы. Обследовано 80 больных СОД (мужчины – 43, женщины – 37), медиана возраста – 35 (29; 45) лет. Рентгенологически в 10 случаях установлена 1 стадия СОД, в 66 и 4 – 2 и 3 стадии. Гистологически саркоидоз подтвержден у 75 % больных. Оценивали клинические симптомы, особенности дебюта, внелегочные проявления саркоидоза, результаты предтестовой спирометрии, ЭКГ, ЭхоКГ и КПНТ.

Результаты. Снижение пикового потребления кислорода (VO₂ peak) легкой степени (71-84 %), установлено у 23, умеренной (51-70 %) – 10 обследованных. Пациенты со снижением физической работоспособности (ФР) (VO₂ peak ≤84 %) не имели значимых различий по показателям клинического течения заболевания, рентгенологическим стадиям, результатам ЭхоКГ, но чаще имели респираторные нарушения (6 (18,2%) и 1 (2,1%), p=0,018). У 16 больных СОД ведущей причиной снижения ФР были гемодинамические факторы, у 9 диагностировали респираторные нарушения, в 7 случаях – детренированность и 1 – ожирение. Предикторами гемодинамических ограничений были сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ОШ=8,998, 95 % ДИ 2,06-39,34) и конечно-систолический объем (ОШ=0,92, 95 % ДИ 0,86-0,99); респираторных нарушений – ОФВ1.

Заключение. Снижение ФР у больных СОД наблюдалось в 41,3 % случаев и было вызвано гемодинамическими (n=16) или респираторными нарушениями (n=9), детренированностью (n=7) или ожирением (n=1). Проведение КПНТ у пациентов с СОД может способствовать выявлению латентных функциональных нарушений в случаях с невыраженными клиническими проявлениями и отсутствием дотестовых функциональных ограничений, что может быть полезным при выборе лечебной тактики и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: саркоидоз, максимальное потребление кислорода, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, респираторные нарушения, гемодинамические ограничения, детренированность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Гудим АЛ, Постникова ЛБ, Костров ВА, Миронов АА. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в диагностике функциональных нарушений у пациентов с саркоидозом органов дыхания. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(1):27-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-27-35

Cardiopulmonary exercise testing in diagnosis of functional disorders in patients with pulmonary sarcoidosis

A. L. Gudim¹, L. B. Postnikova¹, V. A. Kostrov¹, A. A. Mironov²¹Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod 603000, Russian Federation²Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Nizhni Novgorod 603950, Russian Federation

The aim of the research is to study the features of functional disorders in patients with pulmonary sarcoidosis (PS) using cardiopulmonary exercise testing with gas analysis (CPET).

Material and methods. 80 patients with PS were examined (43 males and 37 females), average age is 35 (29; 45) years. Radiologically 1-st stage of PS was diagnosed in 10 cases, in 66 and 4 - 2 and 3 stages. Histologically, sarcoidosis was confirmed in 75 % of patients. Clinical symptoms, onset features, extrapulmonary manifestations of sarcoidosis, the results of pre-test spirometry, ECG, echocardiography and CPT were evaluated.

Results. A decrease of peak oxygen consumption (VO₂ peak) in mild stage (71-84 %) was found in 23, moderate one (51-70 %) in 10 examined. Patients with reduced physical activity (PA) (VO₂ peak ≤84 %) did not have significant differences in terms of clinical disease course, X-ray stages, echocardiography results, but more often had respiratory disorders (6 (18.2 %) and 1 (2.1 %), p = 0.018). In 16 patients with PS, hemodynamic factors were the leading cause of the decrease in PA, 9 were diagnosed with respiratory disorders, in 7 cases there was detraining, and obesity in 1 case. Concurrent cardiovascular diseases (OR = 8.998, 95 % CI 2.06-39.34) and end-systolic volume (OR = 0.92, 95 % CI 0.86-0.99) respiratory disorders - FEV1 were predictors of hemodynamic limitations.

Conclusion. Reduction of PA in patients with PS was observed in 41.3 % of cases and was caused by hemodynamic (n = 16) or respiratory disorders (n =

9), detraining (n = 7) or obesity (n = 1). Conducting CPET in patients with PS can help detect latent functional disorders in cases with unexpressed clinical manifestations and absence of pre-test functional limitations, that can be useful in choosing therapeutic tactics and rehabilitation measures.

Key words: sarcoidosis, maximum oxygen consumption, cardiopulmonary exercise testing, respiratory disturbances, hemodynamic limitations, detraining.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gudim AL, Postnikova LB, Kostrov VA, Mironov AA. Cardiopulmonary exercise testing in diagnosis of functional disorders in patients with pulmonary sarcoidosis. *Siberian Medical Review*.2020;(1):27-35. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-27-35

В последние годы медико-социальное значение проблемы саркоидоза приобретает все большую актуальность, что обусловлено ростом распространенности и заболеваемости данной патологией у лиц в возрасте 20-40 лет – наиболее активной и трудоспособной категории населения [1]. Анализ публикаций по эпидемиологии саркоидоза в Российской Федерации за последние 40 лет свидетельствует о неуклонном увеличении числа пациентов с саркоидозом несмотря на неоднородность данных в различных регионах, что вероятно связано с улучшением выявляемости и более точной диагностики с использованием высокотехнологичных методов исследования [2].

Одной из диагностических проблем саркоидоза является отсутствие взаимосвязей между результатами стандартных функциональных и лучевых методов исследований, которые проводятся как для оценки тяжести состояния, так и для определения целесообразности ранней терапии, выбора объема и агрессивности медикаментозного лечения пациента [3].

В большинстве случаев у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) довольно редко выявляются ранние функциональные нарушения. Результаты стандартных функциональных методов исследования, выполненных в покое (ЭКГ, спирография, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких), зачастую не изменены или соответствуют клинически незначимым нарушениям легкой степени тяжести [4]. Кроме того, своевременной диагностике функциональных нарушений препятствует высокая доля больных с бессимптомным течением, которая по данным первоисточников может превышать 70 % [5].

Анализ литературных данных демонстрирует факты о том, что одним из ранних функциональных проявлений бессимптомного или малосимптомного саркоидоза является снижение физической работоспособности (ФР) [4]. Поэтому с целью выявления латентных функциональных нарушений предложено использование нагрузочных проб, и, в частности, кардиопульмональное нагрузочное тестирование с газовым анализом (КПНТ). Данный

метод является надежным диагностическим инструментом и предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями [6].

В то же время на сегодняшний день проведены лишь единичные исследования, в которых оценивались возможности диагностики ранних (доклинических) функциональных нарушений у пациентов с саркоидозом с помощью КПНТ [7, 8].

По имеющимся данным, одним из наиболее частых нарушений, встречающихся у больных саркоидозом при проведении нагрузочного тестирования, является снижение уровня пикового потребления кислорода (VO_2 peak, %), которое по разным данным диагностируется в 50 – 88 % [4]. Miller et al. отмечают, что 67 % пациентов с саркоидозом прекращают КПНТ из-за слабости мышц нижних конечностей [9]. Нередко при проведении нагрузочных тестов у больных с саркоидозом выявляются нарушения ритма сердца, изменения вентиляционно-перфузионного отношения, повышение градиента альвеолярно-артериального давления кислорода и снижение дыхательного резерва [8, 10, 11].

Цель исследования – изучение особенностей функциональных нарушений у пациентов с СОД в условиях нагрузочного тестирования.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование включали пациентов с диагнозом саркоидоз, наблюдавшихся в медицинских организациях г. Нижнего Новгорода с 2016 по 2019гг. Критериями включения служили: диагноз СОД, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению саркоидоза (2019) [12], возраст 18 – 65 лет, информированное добровольное согласие от пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: острые респираторные заболевания и тяжелые хронические неинфекционные заболевания, ограничивающие ФР (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность II–III ст, декомпенсированные формы сахарного диабета, он-

кологические заболевания), патология нижних конечностей).

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Института биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (протокол № 33 от 28.02.2019 г.).

Обследовано 80 пациентов (мужчины – 43, женщины – 37) с СОД в возрасте 21–64 года (медиана – 35 (29; 45) лет) и длительностью заболевания 3 (2; 4) года (от впервые выявленных случаев до 15 лет).

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем обследуемым проводили исследование функции внешнего дыхания (система Quark «COSMED» (Италия)) и эхокардиографию (ЭхоКГ) (SonoScape SSI-5500) по стандартному протоколу.

КПНТ выполняли с помощью системы Quark CPET «COSMED» (Италия), в режиме анализа каждого дыхательного цикла («breath by breath») и с последующим усреднением данных за 20 секунд. В качестве нагрузки использовали велоэргометр с электронным торможением (Lode bike). Протокол исследования включал 4 фазы: покоя, разминки, нагрузки и восстановления. Фаза покоя длилась 30

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом органов дыхания, включенных в проспективное исследование

Table 1

Clinical characteristics of patients with pulmonary sarcoidosis included into prospective study

Показатель		Число больных	
		n	%
Мужчины		43	54
Женщины		37	46
Курение		12	15
Индекс массы тела, кг/м ²	30-35	11	14
	36-40	2	3
	≥41	1	1
Усталость		31	39
Лихорадка		9	11
Кашель		41	51
Мокрота		9	11
Одышка		14	18
Дискомфорт в грудной клетке		7	9
Бессимптомное течение саркоидоза		29	36
Рентгенологическая стадия	1	10	13
	2	66	83
	3	4	5
Внелегочные проявления саркоидоза		10	13
Гистологическое подтверждение		60	75
Сопутствующая патология		19	24
Использование системных глюкокортикостероидов	в анамнезе	20	25
	на момент исследования	5	6

сек, сменялась разминкой, во время которой пациент крутил велоэргометр без нагрузки в течении 2 мин с частотой 60 об/мин. На этапе нагрузки использовали рамп-протокол со ступенчато нарастающей нагрузкой от 10 до 25 ватт/мин. Прирост мощности рассчитывали индивидуально перед началом исследования, таким образом, чтобы тестирование длилось 8-12 мин до полного мышечного отказа [13, 14, 15].

На протяжении всего тестирования велось мониторингирование комплекса показателей: потребления кислорода (VO_2 , мл/мин/кг) и выделения углекислого газа (VCO_2 , мл/мин/кг), частоты респираторного обмена (RER), частоты дыхательных движений (ЧДД, /мин) и сердечных сокращений (ЧСС, /мин), дыхательного объема (V_t , л), минутной вентиляции легких (VE , мл/мин), дыхательного резерва (BR, %), кислородного пульса ($VO_2/ЧСС$, мл/уд), насыщения крови кислородом (пульсоксиметрия (SpO_2 , %)), конечного экспираторного парциального давления углекислого газа и кислорода ($PetCO_2$ и $PetO_2$, мм рт. ст.). Для расчёта должных величин (д.в.) использовали уравнения предложенные K Wassermann [16]. Определяли пиковое потребление кислорода в % д.в. (VO_2 peak % д.в.) и в пересчете на идеальную массу тела (VO_2 peak/ИдМТ), дыхательный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO_2 slope) методом V-slope. Неинвазивно рассчитывали вентиляционно-перфузионное отношение (V_d/V_t). Велась непрерывная запись ЭКГ. Через каждые 2 минуты измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. У каждого тестируемого определяли хронотропно-метаболический индекс (СМІ) и момент наступления анаэробного порога (АТ – anaerobic threshold) с учетом динамики дыхательных эквивалентов CO_2 , O_2 и показателей $PetCO_2$, $PetO_2$ [15]. Для количественной оценки одышки использовали десятибалльную шкалу Борга.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 25. Учитывая ненормальное распределение, количественные переменные представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. При сравнении количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни. Различия между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью точного критерия Фишера. Для построения прогностических моделей использовали бинарную логистическую регрессию с прямым и обратным пошаговым

алгоритмом. Качество моделей, полученных при многофакторном анализе, оценивалось с помощью ROC-анализа и определения значения площади под ROC-кривой (AUC, C-статистика). Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ключевым параметром КПНТ является потребление кислорода на пике нагрузки (VO_2 peak), которое характеризует выполненную физическую работу и позволяет оценить уровень ФР тестируемого. Критерием снижения ФР легкой степени считается уменьшение VO_2 peak – 71-84 % д.в., умеренной степени тяжести VO_2 peak – 51-70 % д.в. и тяжелой степени VO_2 peak < 50 % д.в. [13]. В настоящем исследовании у пациентов с СОД установили только легкое ($n=23$) и умеренное снижение ФР ($n=10$), что согласуется с имеющимися данными в литературе [8, 9, 12].

Результаты сравнительного анализа параметров КПНТ пациентов с СОД в зависимости от уровня ФР представлены в таблице 2.

Пациенты с нормальной ФР в процессе нагрузочного тестирования достигали более высокий предел максимальной нагрузки по сравнению с больными, имевших VO_2 peak ≤ 84 % ($p=0,019$). Кроме того, медиана максимальной нагрузки в % д.в. у пациентов с низкой ФР была ниже 80 % д.в. (77 (65; 88) %) и статистически значимо отличалась от медианы больных с нормальным уровнем VO_2 peak (93 (85; 106) %, $p < 0,001$).

Установлено, что пациенты со сниженной ФР на пике нагрузки отличались от больных с сохраненной ФР более высоким уровнем V_d/V_t ($p=0,007$), Ve/VCO_2 slope ($p < 0,001$), СМІ ($p < 0,001$), более низкой величиной $PetCO_2$ ($p < 0,001$), $VO_2/ЧСС$ (мл/уд, $p=0,005$ и % д.в., $p < 0,001$), VO_2 АТ, (мл/мин/кг, $p=0,008$ и % д.в., $p < 0,001$), и САД ($p=0,032$). Полученные различия между группами могут свидетельствовать о формировании у пациентов СОД со сниженной ФР функциональных нарушений как со стороны органов дыхания (V_d/V_t , Ve/VCO_2 slope, $PetCO_2$), так и кардиоваскулярной системы ($VO_2/ЧСС$, VO_2 АТ, СМІ, САД), что объясняется различными патофизиологическими механизмами ограничивающими ФР [13, 14, 15].

Сравнительный анализ пациентов с СОД, в зависимости от уровня ФР, не выявил статистически значимых различий по исследуемым клиническим признакам, частоте рентгенологических стадий и показателями ЭхоКГ ($p > 0,05$).

Таблица 2

Результаты кардиопульмонального нагрузочного тестирования пациентов с саркоидозом органов дыхания в зависимости от уровня физической работоспособности

Table 2

Results of cardiopulmonary exercise testing of patients with pulmonary sarcoidosis, depending on the level of physical performance

Показатели на пике нагрузки	Пациенты с нормальной ФР (n=47)	Пациенты со снижением ФР (n=33)	P
Одышка по шкале Борга, балл	8,0 (7,0; 9,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,584
Максимальная нагрузка, ватт	155,0 (125,0; 225,0)	130,0 (95,0; 190,0)	0,019
Максимальная нагрузка, % д.в.	93,0 (85,0; 106,0)	77,0 (65,0; 88,0)	<0,001
RER	1,09 (1,03; 1,13)	1,09 (1,04; 1,19)	0,331
VO ₂ , мл/мин/кг	29,7 (22,9; 33,5)	24,8 (19,7; 29,2)	0,004
ЧДД, /мин	32,8 (29,9; 35,9)	33,3 (26,9; 42,1)	0,692
Vt, л	2,2 (1,6; 2,7)	2,0 (1,4; 2,5)	0,126
VE, мл/мин	71,0 (51,3; 91,5)	61,3 (44,8; 89,8)	0,155
BR, %	49,0 (39,0; 57,0)	50,0 (36,0; 65,0)	0,535
BR, л	50,2 (33,0; 70,9)	51,2 (34,3; 75,1)	0,895
Vd/Vt	0,22 (0,20; 0,25)	0,24 (0,22; 0,28)	0,007
Ve/VC0 ₂ slope	27,0 (25,1; 29,2)	30,0 (27,5; 33,1)	<0,001
PetCO ₂ , мм рт.ст.	40,0 (38,0; 43,0)	35,0 (33,0; 39,0)	<0,001
SpO ₂ , %	96,0 (95,0; 97,0)	97,0 (93,5; 98,0)	0,287
ЧСС максимальная, уд/мин	169,0 (158,0; 177,0)	165,0 (146,0; 175,0)	0,155
ЧСС, % от д.в.	92,9 (86,8; 96,5)	88,2 (81,4; 95,9)	0,098
Резерв ЧСС, уд/мин	12,8 (6,5; 22,8)	20,7 (7,7; 35,1)	0,096
VO ₂ /ЧСС, мл/уд	12,5 (10,5; 16,4)	10,4 (7,8; 13,5)	0,005
VO ₂ /ЧСС, % д.в.	102,9 (89,8; 108,1)	81,5 (75; 96,5)	<0,001
VO ₂ AT, %	50,0 (46,0; 58,0)	41,0 (39,0; 44,0)	<0,001
VO ₂ AT, мл/мин/кг	16,0 (13,8; 19,1)	14,4 (11,9; 16,5)	0,008
СМІ	1,0 (0,90; 1,10)	1,20 (1,15; 1,40)	<0,001
Максимальное САД, мм рт. ст.	170,0 (160,0; 190,0)	160,0 (155,0; 180,0)	0,032
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	80,0 (70,0; 90,0)	80,0 (75,0; 85,0)	0,658

Примечание: VO₂ AT – потребление кислорода на уровне анаэробного порога, p – уровень статистической значимости (критерий Манна-Уитни).

Note: VO₂ AT – oxygen consumption at the level of anaerobic threshold, p – level of statistical significance (Mann-Whitney test).

Параметры предтестовой спирометрии также были сопоставимы между исследуемыми группами (p>0,05), но частота диагностируемых респираторных нарушений (ОФВ₁ <80 % д.в. и/или ФЖЕЛ <80 % д.в.) была выше у пациентов с более низким VO₂ peak (6 (18 %) и 1 (2 %) соответственно, p=0,018).

С целью определения причин, лимитирующих ФР у больных СОД, проведен анализ результатов КПНТ в соответствии с алгоритмом, предложенным Американским торакальным обществом [16], позволивший выделить следующие типы функциональных ограничений, представленные на рисунке 1.

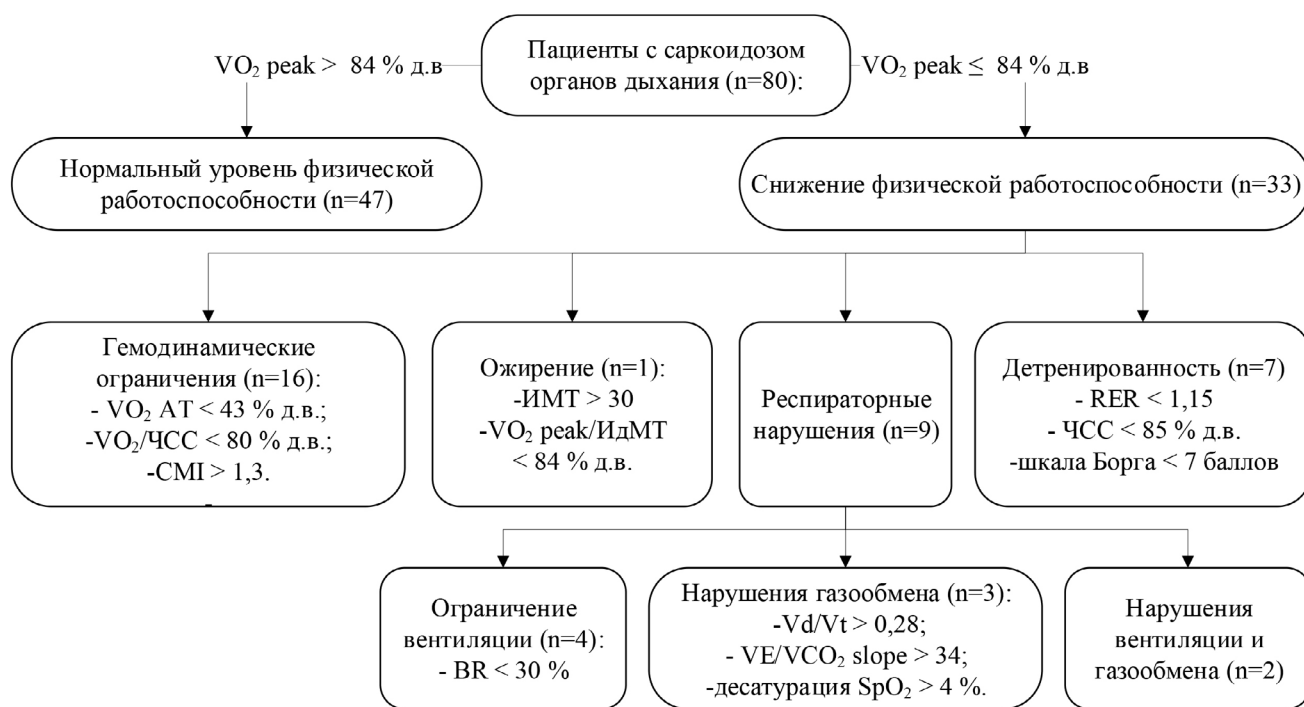


Рисунок 1. Основные типы функциональных ограничений физической работоспособности у пациентов с саркоидозом органов дыхания.

Figure 1. Main types of functional limitations of physical activity in patients with pulmonary sarcoidosis.

Функциональные изменения по типу гемодинамических ограничений оказались самыми многочисленными – 16 пациентов, из которых у 6 лиц ранее была установлена гипертоническая болезнь. Остальные 10 больных с гемодинамическими ограничениями не имели заболеваний сердечно-сосудистой системы и во время нагрузочного тестирования у них отсутствовали нарушения ритма, проводимости и признаки ишемии по данным ЭКГ-мониторирования.

Следует отметить, что низкая аэробная производительность ($VO_2 AT < 43\%$ д.в.) и сниженный кислородный пульс ($VO_2/ЧСС < 80\%$ д.в.), в отсутствие органической патологии со стороны сердца, могут быть проявлением низкой сократительной способности миокарда, вследствие детренированности сердечно-сосудистой системы, о чем также косвенно свидетельствует высокий СМІ ($> 1,3$), выявленный у 4 пациентов.

Респираторные нарушения диагностированы у 9 пациентов. В 4-х случаях определялись ограничения вентиляции в виде снижения дыхательного резерва, у 3 больных наблюдалось ухудшение газообмена и в 2-х случаях нарушения носили смешанный характер. Обращает внимание, что только у 5 тестируемых с установленными респираторными нарушениями на пике нагрузки были диагностированы функциональные вентиляционные изменения по данным предтестовой компьютерной спирометрии.

Таким образом, нагрузочное тестирование позволило диагностировать латентные нарушения у 4 пациентов с СОД, которые в состоянии покоя были полностью компенсированы. В тоже время нормальный уровень ФР у одного пациента со снижением ОФВ1 $< 80\%$ д.в. вероятно был связан с обратимым характером обструкции.

Критерии детренированности установлены у 7 больных. В этой группе пациенты не достигали максимального усилия по причине общей слабости, мышечного бессилия и, как следствие, досрочно прекращали тестирование. Согласно А. Кiani [17], по данным нагрузочного тестирования, частота данного типа функциональных ограничений у больных саркоидозом сопоставима с диагностируемыми респираторными нарушениями. В свою очередь, детренированность и плохая переносимость физической нагрузки при саркоидозе может быть обусловлена усталостью, депрессией или полинейропатией, в развитии которых важная роль отводится системному воспалению, что в настоящее время до конца еще не изучено [18].

Ожирение у больных СОД одинаково часто встречалось как в группе с нормальной, так и сниженной ФР (7 (21%) и 7 (15%), $p=0,556$), но только у 1 тестируемого стало ведущим лимитирующим фактором функциональной способности. В других случаях причиной снижения ФР у пациентов с ожирением были

гемодинамические ограничения (n=2), респираторные нарушения (n=2) и детренированность (n=2).

С целью выявления возможных дотестовых предикторов функциональных ограничений по результатам КПНТ, последовательно были проанализированы: клинические симптомы, факторы риска, форма дебюта (острое или хроническое течение) и длительность болезни, наличие внелёгочных проявлений саркоидоза и сопутствующих заболеваний, прием сГКС в анамнезе и на момент включения в исследование, индекс массы тела, КТ-признаки СОД, показатели функции внешнего дыхания и ЭхоКГ.

Прогнозирование гемодинамических ограничений как причины снижения ФР у пациентов с СОД.

По отношению к больным с нормальной ФР пациенты с гемодинамическими ограничениями отличались более высокой частотой одышки ($VO_2 \text{ peak} > 84\% - 5 (11\%)$ и $VO_2 \text{ peak} \leq 84\% - 6 (38\%)$, $p=0,024$), сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (3 (6%) и 6 (38%), $p=0,06$) и значимым снижением конечно-систолического объема (35,0 (30,0; 42,0) мл и 29 (26,3; 34,8) мл, $p=0,019$).

Пошаговый регрессионный анализ выделил прогностическую ценность уменьшения конечно-систолического объема и наличия коморбидной кардиоваскулярной патологии в отношении риска развития нарушений функциональной способности по гемодинамическому типу. В таблице 3 представлена сводка для полученной модели – наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с СОД повышает шансы гемодинамических ограничений более чем в 8 раз.

Значение площади под ROC-кривой предсказывающей модели составило 0,763 (95 % ДИ 0,628-0,898), т.е. модель с хорошей прогностической силой (согласно экспертной шкале оценки качества модели в зависимости от площади под ROC-кривой интервал AUC 0,7-0,8) (рис. 2).

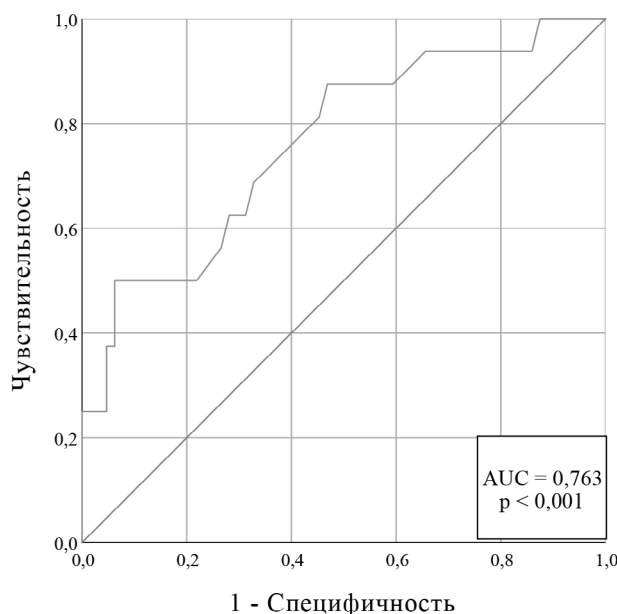


Рисунок 2. ROC-кривая модели прогноза гемодинамических функциональных ограничений пациентов с саркоидозом органов дыхания (n=80).

Figure 2. ROC-curve of prognosis model of hemodynamic functional limitations of patients with pulmonary sarcoidosis (n = 80).

Таблица 3

Переменные, включенные в уравнение логистической регрессии с пошаговым отбором независимых факторов, ассоциированных с гемодинамическим типом ограничений, у больных саркоидозом органов дыхания (n=80)

Table 3

Variables included in logistic regression equation with step-by-step selection of independent factors associated with hemodynamic type of restrictions in patients with pulmonary sarcoidosis (n = 80)

Переменные	B	SE	p	Exp (B)	95 % ДИ Exp (B)	
					Нижняя Граница	Верхняя Граница
Конечно-систолический объем, мл	-0,08	0,037	0,032	0,923	0,858	0,993
Сердечно-сосудистые заболевания	2,197	0,753	0,004	8,998	2,058	39,335

Примечание: R2 (коэффициент множественной детерминации) = 0,158 (Cox & Snell), 0,249 (Nagelkerke); Хи-квадрат – модели 13,721; переменная «сердечно-сосудистые заболевания» зашифрована следующим образом: 0 – отсутствие, 1 – наличие; B – коэффициент регрессионного уравнения, SE – стандартная ошибка коэффициента B; p – уровень статистической значимости предиктора, Exp (B) – экспонента B.

Note: R2 (multiple determination coefficient) = 0.158 (Cox & Snell), 0.249 (Nagelkerke); Chi-square – models 13,721; “cardiovascular disease” variable is encrypted as follows: 0 – absence, 1 – presence; B – regression equation coefficient, SE – standard coefficient B error; p – level of predictor statistical significance, Exp (B) – exponent B.

Общее количество правильно предсказанных наблюдений при пороге отсечения 0,37 – 85 %. Полученная модель показала высокую специфичность – 93,8 % и низкую чувствительность – 50 %, что ограничивает ее использование на практике в прогнозе гемодинамических ограничений у больных СОД.

Прогнозирование функциональных респираторных ограничений как причины снижения ФР у пациентов с СОД.

Из всех изучаемых дотестовых признаков, наибольшей прогностической силой для пациентов с респираторными ограничениями при СОД обладали показатели спирометрии: ФЖЕЛ (% д.в.), ОФВ₁ (% д.в.), МОС 25-75 (% д.в.). В ходе анализа единственным статистически значимым независимым предиктором респираторного типа функциональных ограничений был выбран ОФВ₁ (% от д.в.). ROC-анализ определил прогностическое пороговое значение ОФВ₁ менее 88 % д.в. в отношении формирования респираторных ограничений у больных СОД. Специфичность данного показателя составила 81,1 %, чувствительность – 77,8 %, а суммарная предсказывающая способность – 88,8 %. Таким образом ОФВ₁ позволил не только диагностировать вентиляционные нарушения, но и стратифицировать снижение ФР, связанное с респираторными ограничениями.

Прогнозирование детренированности как причины снижения физической работоспособности у пациентов с СОД.

Ни один из выше рассматриваемых дотестовых факторов у пациентов с СОД не продемонстрировал статистической связи с детренированностью. Таким образом, прогнозирование этого типа функциональных ограничений в настоящем исследовании было затруднено.

Заключение

По результатам КПНТ, 41,3 % пациентов с СОД имели снижение ФР. В большинстве случаев причиной снижения VO₂ peak <84 % д.в. были гемодинамические или респираторные нарушения, реже – детренированность и ожирение.

Рутинная оценка клинических проявлений и результатов стандартных методов функциональной диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ, спирометрия) у пациентов с СОД не позволяет диагностировать скрытые функциональные ограничения или определять ведущие причины этих вероятных нарушений.

Использование в диагностике СОД КПНТ с газовым анализом и комплексный анализ множества параметров на пике нагрузки повышают вероятность выявления латентных функциональных нарушений

у больных с невыраженными клиническими проявлениями и отсутствием дотестовых функциональных ограничений, что может быть полезным при выборе лечебной тактики и реабилитационных мероприятий. Установлено, что ФР у пациентов с СОД лимитируется не только респираторными нарушениями важным предиктором которых является снижение ОФВ₁ <88 % д.в, но зависит от функциональной способности сердечно-сосудистой системы и наличия других сопутствующих заболеваний и патологических состояний (ожирение, детренированность).

Литература/ References

1. Крюков ЕВ, Антипушина ДН, Зайцев АА. Саркоидоз-актуальная проблема различных силовых ведомств. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;(4):224-227. [Kryukov EV, Antipushina DN, Zajcev AA. Sarcoidosis - actual problems of different security agencies. *The Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(4):224-227. (In Russian)]
2. Визель АА, Визель ИЮ, Амиров НБ. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(5):66-73. [Vizel' AA, Vizel' IJu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):66-73. (In Russian)]
3. Визель ИЮ, Визель АА, Шаймуратов РИ. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе. *Терапевтический архив*. 2015;87(3):48-52. [Vizel' IJu, Vizel' AA, Shajmuratov RI. X-ray, laboratory, and functional parallels in intrathoracic sarcoidosis. *Therapeutic Archive*. 2015;87(3):48-52. (In Russian)]
4. Kallianos A, Zarogoulidis P, Ampatzoglou F, Trakada G, Gialafos E, Pitsiou G, Pataka A, Veletzka L, Zarogoulidis K, Hohenforst-Schmidt W, Petridis D, Kioumis I, Rapti A. Reduction of exercise capacity in sarcoidosis in relation to disease severity. *Patient Preference Adherence*. 2015;(9):1179-1188. DOI:10.2147/PPA.S86465
5. Антипушина ДН, Зайцев АА. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(3):7-11. [Antipushina DN, Zajcev AA. Respiratory sarcoidosis in military servants. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2015;8(3):7-11. (In Russian)]
6. Marcellis RG, Lenssen AF, Kleynen S, De Vries J, Drent M. Exercise capacity, muscle strength, and fatigue in sarcoidosis: a follow-up study. *Lung*. 2013;191(3):247-256. DOI:10.1007/s00408-013-9456-6

7. Alshimemeri AA, Itani M, Al-Jahdali H. Respiratory patterns throughout incremental exercise in individuals with sarcoidosis. *Innovative Journal of Medical and Health Science*. 2013;3(4):149-152.

8. Lopes AJ, Menezes SLS, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MRM, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *BJMBR*. 2012;45(3):256-263. DOI:10.1590/S0100-879X2012007500018

9. Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest*. 1995;(107):323-329. DOI:10.1378/chest.107.2.323

10. Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, Duhamel A, Robin S, Aguilaniu B. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration*. 2011;82(6):501-508. DOI:10.1159/000330050

11. Shah P, Ali M, Talwar D. A study to find exercise limiting factors on cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients. *American Thoracic Society*. 2017;(195):A4283-A4283.

12. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество; 2019. 49 с. [Sarcoidosis. Clinical Guidelines. Moscow: RRO; 2019. 49 p. (In Russian)]

13. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167 (2):211-277. DOI:10.1164/rccm.167.2.211

14. Palange P, Laveneziana P, Neder JA, Ward SA. Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society Monograph; 2018. 293 p.

15. Löllgen H, Erdmann E, Gitt A. Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Berlin: Springer-Verlag; 2010. 483 p.

16. Wasserman K, Hansen JE, Sue DS, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ. Principles of exercise

testing and interpretation including pathophysiology and clinical applications. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 592 p.

17. Kiani A, Eslaminejad A, Shafeipour M, Raza-vi F, Seyyedi SR, Sharif-Kashani B, Emami H, Bakhshayesh-Karam M, Abedini A. Spirometry, cardiopulmonary exercise testing and the six-minute walk test results in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Disease*. 2019;36(3):185-194.

18. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA*. 2011;305(4):391-399. DOI:10.1001/jama.2011.10

Сведения об авторах

Гудим Андрей Леонидович, врач-терапевт, Городская клиническая больница № 38; адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22; тел.: +7(987)5575742; e-mail: andr6665@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0341-1708>

Постникова Лариса Борисовна, д.м.н., профессор, консультант Городская клиническая больница № 38; адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22; тел.: +7(831)4342020; e-mail: plbreath@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8509-7133>

Костров Владимир Александрович, к.м.н., консультант, Городская клиническая больница № 38; адрес: Российская Федерация, 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22; тел.: +7(831)4342020; e-mail: vlakostr@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1139-102X>

Миронов Андрей Александрович, к.б.н., доцент, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского; адрес: Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, тел.: +7(831)4623202; e-mail: andreymironov@neuro.nnov.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7387-2860>

Author information

Andrey L. Gudim, therapist, City Clinical Hospital № 38; Address: 22, Chernyshevsky Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000; Phone: +7(987)5575742; e-mail: andr6665@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0341-1708>

Larisa B. Postnikova, Dr.Med.Sci., Professor, consultant, City Clinical Hospital № 38; Address: 22, Chernyshevsky Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000; Phone: +7(831)4342020; e-mail: plbreath@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8509-7133>

Vladimir A. Kostrov, Cand.Med.Sci., consultant, City Clinical Hospital № 38; Address: 22, Chernyshevsky str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603000; Phone: +7(831)4342020; e-mail: vlakostr@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1139-102X>

Andrey A. Mironov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod; Address: 23, Gagarin avenue, Nizhniy Novgorod, Russian Federation, 603950; Phone: +7(831)4623202; e-mail: andreymironov@neuro.nnov.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7387-2860>

Дата поступления 05.11.2019 г.
Дата рецензирования 06.12.2019 г.
Принята к печати 13.12.2019 г.

Received 05 November 2019
Revision Received 06 December 2019
Accepted 13 December 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.