



Оригинальная статья

Роль гемодинамических ограничений в снижении толерантности к физической нагрузке у пациентов с саркоидозом

Гудим А.Л.¹ • Постникова Л.Б.² • Болдина М.В.² • Бычкова Е.В.¹

Гудим Андрей Леонидович – врач-терапевт¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0341-1708>

✉ 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, Российская Федерация. Тел.: +7 (987) 557 57 42. E-mail: andr6665@mail.ru

Постникова Лариса Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>.

E-mail: plbreath@mail.ru

Болдина Марина Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>.

E-mail: mari.boldina@mail.ru

Бычкова Екатерина Вячеславовна – врач функциональной диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-740X>. E-mail: bev52@rambler.ru

Цель – комплексное изучение параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) с газовым анализом у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) и оценка влияния гемодинамических ограничений на толерантность к физической нагрузке (ТФН).

Материал и методы. Обследованы 42 пациента с СОД (25 мужчин, 17 женщин) в возрасте 22–62 лет (34,5 (29; 41,5) года). Гистологическую верификацию СОД имели 33 (78,6%) больных. Пациенты со снижением минутного потребления кислорода на пике нагрузки (VO_2 peak pred $\leq 84\%$), что отражает снижение ТФН, составили 1-ю группу (n=20), во 2-ю группу вошли 22 пациента с нормальным уровнем VO_2 peak pred ($> 84\%$). У всех пациентов оценивали параметры эхокардиографии и показатели КПНТ, характеризующие ответ сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку: VO_2 на уровне анаэробного порога (VO_2 AT; % от д.в.), кислородный пульс (VO_2/HR ; абс./% от д.в.), хронотропно-метаболический индекс (СМИ), артериальное давление. **Результаты.** В 1-й группе по данным эхокардиографии выявили утолщение задней стенки левого желудочка ($p=0,012$), по результатам КПНТ – снижение VO_2 AT ($p < 0,001$), VO_2/HR ($p < 0,001$), систолического

артериального давления ($p=0,037$) на пике нагрузки относительно пациентов 2-й группы. В 12 наблюдениях в 1-й группе VO_2 AT было $< 43\%$, в 6 – $VO_2/HR < 80\%$ от д.в., у 3 больных установлен феномен хронотропной некомпетентности. **Заключение.** Снижение ТФН по данным КПНТ отмечено у 47,6% пациентов с СОД в отсутствие функциональных нарушений в покое. У 17 из 20 больных 1-й группы снижение ТФН сочеталось с изменениями параметров КПНТ, отражающих гемодинамические ограничения (снижение сердечного выброса, наличие хронотропной некомпетентности).

Ключевые слова: саркоидоз, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, гемодинамические ограничения

Для цитирования: Гудим АЛ, Постникова ЛБ, Болдина МВ, Бычкова ЕВ. Роль гемодинамических ограничений в снижении толерантности к физической нагрузке у пациентов с саркоидозом. Альманах клинической медицины. 2019;47(4):342–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-024.

Поступила 13.02.2019; принята к публикации 15.05.2019; опубликована 31.05.2019

¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38»; 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Российская Федерация

Распространенность саркоидоза на территории Российской Федерации зависит от географического региона и варьирует от 8,2 до 73 случаев на 100 тыс. населения. Однако за последние 40 лет наблюдается общая тенденция к росту заболеваемости саркоидозом и его распространенности [1]. При этом дифференциальная диагностика заболевания

сопряжена с многочисленными лабораторными, инструментальными и морфологическими исследованиями и, несмотря на широкое внедрение в клиническую практику современных методов исследования, представляет большие трудности [2–4]. При саркоидозе могут поражаться различные органы и системы, но наиболее часто – в 95% случаев – в воспалительный



гранулематозный процесс вовлекаются органы дыхания [2]. Появление у пациента необъяснимой усталости или одышки – серьезная диагностическая проблема для врача, так как эти симптомы у больных с саркоидозом чаще слабо выражены, а результаты функциональных методов исследования, выполненных в покое (электрокардиография, спирография, бодиплетизмография (DLco)), в большинстве случаев не изменены или соответствуют клинически незначимым нарушениям легкой степени тяжести [5].

Проведение тестов с физической нагрузкой (тест с 6-минутной ходьбой [6], кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) с газовым анализом [7]) у больных с саркоидозом позволяет улучшить раннее выявление функциональных вентиляционных и гемодинамических нарушений, что в комплексе с другими методами способствует своевременной диагностике латентных клинико-функциональных проявлений и оптимизации медикаментозной терапии. КПНТ обеспечивает общую оценку способности организма к физической нагрузке и определяет вклад различных механизмов в развитие болезни: респираторные, кардиоваскулярные, метаболические и/или мышечные ограничения.

Снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) – одно из ранних физиологических нарушений у пациентов с саркоидозом. Механизмы, ответственные за ограничение физической работоспособности при саркоидозе, имеют многофакторную основу и нередко коррелируют с выраженностью рентгенологических изменений [5]. Именно поэтому есть мнение, что КПНТ следует проводить у всех пациентов с саркоидозом вне зависимости от наличия или отсутствия вентиляционных нарушений по данным предтестовой спирометрии [7].

Публикации, посвященные изучению функции кардиореспираторной системы при саркоидозе, немногочисленны и касаются преимущественно оценки вентиляционных нарушений в покое и на фоне физической нагрузки [8, 9]. Однако в ряде работ подчеркивается формирование смешанных функциональных изменений, и нередко с преобладанием гемодинамических ограничений [10, 11].

Целью настоящего исследования было комплексное изучение параметров КПНТ с газовым анализом у пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) и оценка влияния гемодинамических ограничений на толерантность к физической нагрузке.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное сравнительное исследование включали пациентов с диагнозом саркоидоза, находившихся на диспансерном наблюдении в Городском консультативном пульмонологическом центре на базе ГБУЗ НО «Городская больница № 28 Московского района г. Нижнего Новгорода» с 2016 по 2019 г. и направленных на обследование в ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38» (Нижний Новгород). Критериями включения служили: диагноз СОД, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению саркоидоза (2019) [2], возраст от 18 до 65 лет, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: острые респираторные и тяжелые хронические неинфекционные заболевания, ограничивающие физическую работоспособность (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность II–III степени, декомпенсированные формы сахарного диабета, онкологические заболевания).

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. 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).

Всего обследовано 42 пациента с СОД в возрасте от 22 до 62 лет (34,5 (29,0; 41,5) года); женщин было 17 (40,5%). Длительность саркоидоза составила 3 (1; 5) года. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки I стадию СОД имели 6 (14,3%) пациентов, II и III стадию – 32 (76,2%) и 4 (9,5%) соответственно. Гистологическое подтверждение СОД имели 33 (78,6%) пациента. Всем обследуемым проводили исследование функции внешнего дыхания (система Quark “COSMED”, Италия) и эхокардиографию (ЭхоКГ) (SonoScape SSI-5500).

КПНТ выполняли с помощью системы Quark CPET “COSMED” (Италия). В качестве нагрузки использовали велоэргометр с электронным торможением (Lode bike). Протокол исследования включал 4 фазы: покоя (Rest), разминки (Warm-up), нагрузки (Exercise) и восстановления (Recov). Фаза покоя длилась 30 с, сменялась разминкой, во время которой пациент крутил велоэргометр без

нагрузки в течение 2 мин с частотой 60 об/мин. На этапе нагрузки использовали рамп-протокол со ступенчато нарастающей нагрузкой от 10 до 25 Вт/мин. Прирост мощности рассчитывали индивидуально перед началом исследования таким образом, чтобы тестирование длилось 8–12 мин до полного мышечного отказа [12].

На протяжении всего тестирования велось мониторингирование комплекса показателей: VO_2 – минутное потребление кислорода; HR – частота сердечных сокращений; VO_2/HR – кислородный пульс; SpO_2 – насыщение крови кислородом, определенное методом пульсоксиметрии. Проводилась непрерывная запись электрокардиограммы. Через каждые 2 мин измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление. У каждого тестируемого определяли уровень анаэробного порога (АТ – anaerobic threshold) V-slope методом с учетом динамики дыхательных эквивалентов CO_2 , O_2 и конечно-экспираторного парциального давления CO_2 и O_2 ($PetCO_2$ и $PetO_2$) [13, 14].

Хронотропно-метаболический индекс (СМИ) рассчитывали по формуле [13]:

$$СМИ = \frac{\left[\frac{HR_{peak} - HR_{rest}}{HR_{pred} - HR_{rest}} \right]}{\left[\frac{VO_{2peak} - VO_{2rest}}{VO_{2pred} - VO_{2rest}} \right]}$$

где HR_{peak} – частота сердечных сокращений (ЧСС) на пике нагрузки; HR_{rest} – ЧСС в покое; HR_{pred} – должная ЧСС (220 – возраст); VO_{2peak} – потребление кислорода на пике нагрузки; VO_{2rest} – потребление кислорода в покое; VO_{2pred} – должное потребление кислорода.

ТФН определяли по уровню кислородного эквивалента мощности выполненной работы в процентах от должных величин (д.в.) (VO_2 peak pred, %). На основании уровня VO_2 peak pred пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа ($n=20$) – со сниженным уровнем ТФН (VO_2 peak pred $\leq 84\%$); 2-я группа ($n=22$) – с нормальным уровнем ТФН (VO_2 peak pred $> 84\%$) [12]. У 15 пациентов 1-й группы снижение ТФН соответствовало легкой (VO_2 peak pred 71–84%), а у 5 больных – средней (VO_2 peak pred 51–70%) степени тяжести.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 25. Учитывая ненормальное распределение, количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1 – 25-й; Q3 – 75-й квартиль). При сравнении количественных переменных использовался критерий Манна – Уитни. Различия

между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью точного критерия Фишера. Линейная взаимосвязь оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

Особенности клинико-демографической характеристики пациентов с СОД отражены в табл. 1. Различий по антропометрическим и демографическим показателям между группами не зарегистрировано. Параметры предтестовой спирометрии (объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ФЖЕЛ), позволяющие выявить обструктивные и/или рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких, у большинства больных превышали 80% д.в. Только у 4 пациентов 1-й группы и 1 обследованного во 2-й группе выявили обструктивные нарушения легкой степени тяжести. Рентгенологические изменения органов дыхания в обеих группах были сопоставимы. В большинстве случаев ($> 75\%$) наблюдали двусторонние изменения легочной паренхимы и увеличение внутригрудных лимфатических узлов (II стадия).

При комплексной оценке морфофункциональных параметров ЭхоКГ в покое у пациентов 1-й группы отмечено статистически значимое увеличение толщины задней стенки левого желудочка по сравнению со 2-й группой ($p=0,012$) (табл. 2).

С целью выявления гемодинамических ограничений у пациентов с СОД проанализировали показатели КПНТ, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (табл. 3). Пациенты с отсутствием нарушений ТФН (2-я группа) отличались более высоким уровнем аэробной выносливости (VO_2 АТ, % от д.в.) относительно 1-й группы ($p < 0,001$). Кроме того, величина VO_2 АТ (% от д.в.) у 12 (60%) больных 1-й группы регистрировалась на уровне ниже допустимой нормы ($< 43\%$) [12].

Десатурация в процессе выполнения КПНТ признана одним из главных критериев респираторных ограничений; она уменьшает вероятность влияния гемодинамического фактора на снижение ТФН [13]. По результатам исследования установлено: статистически значимых различий величины SpO_2 в покое между группами не было ($p=0,207$), а снижение данного показателя в процессе выполнения физической нагрузки не

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов с саркоидозом органов дыхания

Характеристика	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 22)	Значение <i>p</i>
Возраст, годы	34 (29; 44)	35,5 (30; 41)	0,86
Масса тела, кг	78,5 (61; 90)	81,5 (70; 95)	0,217
Рост, см	170 (164,5; 177)	173 (164; 182)	0,427
Индекс массы тела (кг/м ²)			
< 30	15	18	0,71
30–35	5	2	0,23
35–40	0	1	1
> 40	0	1	1
Мужчины/женщины, абс. (%)	12 (60)/8 (40)	13 (59)/9 (41)	1
Рентгенологическая стадия, абс.			
I стадия	3	3	1
II стадия	15	17	1
III стадия	2	2	1
ФЖЕЛ, % от д.в.	102 (91; 110,5)	101 (98; 118)	0,384
ОФВ ₁ , % от д.в.	100,5 (87,5; 105,5)	102 (88; 115)	0,457
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,82 (0,78; 0,89)	0,81 (0,77; 0,88)	0,632
Гистологическое подтверждение, абс. (%)	14 (70)	19 (86)	0,269
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	5 (25)	1 (4,5)	0,087

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; *p* – уровень статистической значимости различий между группами (для количественных переменных – критерий Манна – Уитни; качественных – точный критерий Фишера)

Данные представлены в виде медианы (Ме) и 25- и 75-го квартилей (Q₁; Q₃)

Таблица 2. Сравнительная характеристика параметров предстеновой эхокардиографии у пациентов с саркоидозом органов дыхания

Показатель	1-я группа	2-я группа	Значение <i>p</i>
Правое предсердие, мм	16 (10,2; 17)	15 (13; 17)	0,736
МЖП, мм	9,5 (8; 10)	9 (8; 10)	0,378
ЗСЛЖ, мм	9 (8; 10)	8 (7; 9)	0,012
КДО, мл	90 (78; 102,5)	94 (82; 110)	0,545
КСО, мл	30,5 (27,5; 37,5)	36 (29; 40)	0,652
Ударный объем, мл	57,5 (43; 69)	61 (46; 70)	0,743
Фракция выброса, %	61,5 (58; 67,5)	64 (60; 68)	0,612

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; *p* – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами (критерий Манна – Уитни)

Данные представлены в виде медианы (Ме) и 25- и 75-го квартилей (Q₁; Q₃)

превышало 4%, что позволило подтвердить диагностическую ценность показателей СМІ и VO₂/HR.

Пациенты 1-й группы продемонстрировали снижение VO₂/HR как в абсолютных единицах (мл/уд/мин), так и в % от д.в. по сравнению со 2-й группой (*p* = 0,044 и *p* < 0,001 соответственно). Кроме того, у 6 пациентов 1-й группы уровень VO₂/HR был критически низким (< 80% от д.в.) [12].

Сравнительный анализ СМІ у пациентов с СОД не выявил статистически значимых различий между группами. Но у пациентов 2-й группы отмечена тенденция к более низкому уровню СМІ (0,9 (0,79; 1,08); *p* = 0,056) по сравнению с 1-й группой. При индивидуальной оценке СМІ у 6 исследуемых 1-й группы регистрировалось его превышение относительно допустимых значений (> 1,3), в 3 случаях диагностировали феномен хронотропной некомпетентности (СМІ < 0,8 и VO₂ peak pred < 84%) [12, 15, 16], что может быть связано с приемом бета-адреноблокаторов по поводу гипертонической болезни.

В обеих группах предстеновое САД имело сопоставимые значения (*p* = 0,478). В 1-й группе на пике нагрузки уровень САД был ниже, чем у больных группы сравнения, – 165 (148,5; 182,5) против 179 (165; 195) мм рт. ст. (*p* = 0,037) (рис. 1). В отличие от САД уровень ДАД в покое во 2-й группе имел статистически значимое увеличение относительно пациентов с нарушением ТФН – 80 (80; 85) против 80 (72,5; 80) мм рт. ст. (*p* = 0,048). А при проведении КПНТ на пике нагрузки различий значений ДАД между группами не зарегистрировано (*p* = 0,83).

Корреляционный анализ в общей группе пациентов с СОД позволил выявить слабую отрицательную связь между толщиной задней стенки левого желудочка и VO₂/HR (% от д.в.) (*r* = -0,344; *p* = 0,032). Анализ ассоциаций других показателей ЭхоКГ и параметров КПНТ статистически значимой взаимосвязи не показал, что можно объяснить предположительно низкой диагностической значимостью ЭхоКГ, выполняемой в покое, для выявления ранних гемодинамических ограничений при СОД. Вместе с тем нами установлено, что параметры КПНТ, отражающие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, были тесно взаимосвязаны как между собой, так и с уровнем САД на пике нагрузки: VO₂ АТ и VO₂/HR (% от д.в.) (*r* = 0,7; *p* < 0,001), СМІ и VO₂/HR (% от д.в.) (*r* = -0,87; *p* < 0,001), VO₂ АТ и СМІ (*r* = -0,47; *p* = 0,002), САД и VO₂/HR (мл/уд) (*r* = 0,64; *p* < 0,001).

Таблица 3. Показатели кардиопульмонального нагрузочного тестирования с газовым анализом, отражающие ответ сердечно-сосудистой системы на нагрузочное тестирование

Показатель	1-я группа	2-я группа	Значение <i>p</i>
VO ₂ peak pred, % от д.в.	73,5 (70; 78)	88 (85; 96)	< 0,001
VO ₂ AT, % от д.в.	41 (39; 44)	53 (48; 60)	< 0,001
VO ₂ /HR, мл/уд	11 (8,4; 13,1)	15 (11; 16)	0,044
VO ₂ /HR, % от д.в.	82,6 (75,8; 96,3)	101,3 (91,2; 112,7)	< 0,001
СМІ	1,16 (0,84; 1,31)	0,9 (0,79; 1,08)	0,056
SpO ₂ , %	97 (96; 98)	96 (95; 97)	0,207

СМІ – хронотропно-метаболический индекс, SpO₂ – насыщение крови кислородом, VO₂ AT – потребление кислорода на уровне аэробного порога, VO₂/HR – кислородный пульс, VO₂ peak – пиковое потребление кислорода; *p* – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами (критерий Манна – Уитни)

Данные представлены в виде медианы (Ме) и 25- и 75-го квартилей (Q₁; Q₃)

Обсуждение

Основной вывод настоящего исследования: КПНТ позволяет выявить ранние гемодинамические ограничения на пике нагрузки у пациентов с СОД с неизменной вентиляционной функцией легких и в отсутствие морфометрических изменений сердца независимо от рентгенологической стадии заболевания, что в определенной степени согласуется с результатами зарубежных исследований [5]. Как сообщалось ранее, снижение VO₂ при нагрузке распространено при саркоидозе, но наиболее часто выявлялись нарушения вентиляционной механики и газообмена [11, 17].

По нашим данным у пациентов с СОД со сниженной ТФН в 12 случаях имело место ограничение аэробной выносливости. Анаэробный порог наступает в момент, когда с ростом мощности

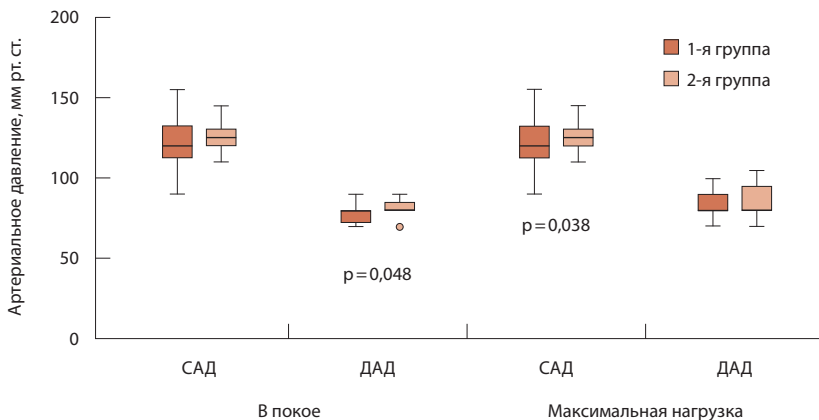


Рис. 1. Динамика артериального давления в покое и на пике нагрузки у пациентов с саркоидозом органов дыхания; ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление; *p* – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами (критерий Манна – Уитни)

работы VO₂ превышает доставку кислорода и формирующийся энергетический дефицит восполняется активацией анаэробного метаболизма. Снижение сердечного выброса сопровождается уменьшением транспорта кислорода в мышцы, и по этой причине снижается не только пиковое потребление кислорода, но и потребление кислорода на уровне анаэробного порога (VO₂ AT, % от д.в.) [12–14]. Таким образом, зарегистрированное нами снижение VO₂ AT у пациентов с СОД со снижением ТФН (1-я группа) может рассматриваться как ранний функциональный критерий ограничений со стороны сердечно-сосудистой системы.

КПНТ позволяет неинвазивно определить сердечный выброс на основании зависимости между сердечным выбросом и VO₂, как описывается в уравнении Фика: сердечный выброс = HR × УО = VO₂/SpO₂, где HR – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем, VO₂ – потребление кислорода, SpO₂ – насыщение кислородом артериальной крови [13]. При условии постоянного значения SpO₂ в процессе тестирования, преобразовав уравнение Фика, можно получить следующее: УО = VO₂/HR, где VO₂/HR – кислородный пульс, который и является индексом ударного объема. Низкий уровень VO₂/HR на пике нагрузки у пациентов с СОД 1-й группы может указывать на одновременное уменьшение ударного объема и служить дополнительным критерием гемодинамических ограничений.

Если VO₂/HR отражает индекс ударного объема в определенный момент тестирования, то СМІ позволяет оценить степень отклонения фактической зависимости между HR и VO₂ на протяжении всего тестирования. СМІ > 1,0 характеризует преобладание роста ЧСС над потреблением кислорода.

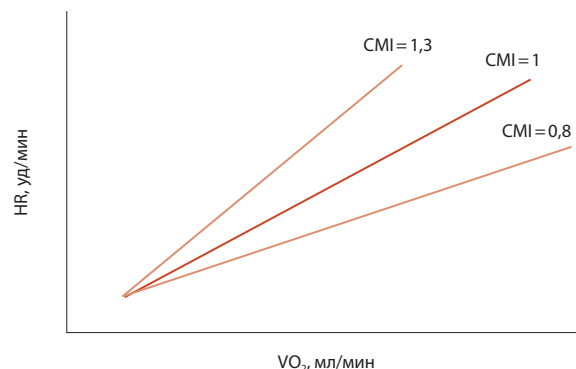


Рис. 2. Взаимосвязь потребления кислорода и частоты сердечных сокращений в процессе нагрузочного тестирования на примере хронотропно-метаболического индекса (СМІ); HR – частота сердечных сокращений, VO₂ – потребление кислорода



У здоровых людей СМІ находится в диапазоне 0,8–1,3. Его значение $< 0,8$ свидетельствует о хронотропной некомпетентности, то есть неспособности адекватно увеличивать ЧСС в ответ на нагрузку (рис. 2). У людей с большим ударным объемом наблюдается тенденция к снижению СМІ ($< 0,8$). Но в отличие от хронотропной некомпетентности такие пациенты имеют более высокое значение VO_2 по сравнению с должными величинами. У детренированных людей, пациентов с заболеваниями сердца ударный объем уменьшается, поэтому для поддержания сердечного выброса необходимо увеличение ЧСС, и в этих условиях СМІ превышает 1,3, а VO_2/HR снижается [12, 16].

Персонализированный подход в оценке СМІ у обследованных пациентов с СОД позволил рассматривать два основных механизма снижения сердечного выброса: во-первых, это наличие феномена хронотропной некомпетентности, в котором не исключается роль приема бета-адреноблокаторов, во-вторых – детренированность и, как следствие, снижение сократительной способности миокарда при физической нагрузке. Нельзя исключить у пациентов с СОД и возможность поражения сердца, так как гранулематозные изменения в сердце чаще не распознаются при рутинном обследовании и становятся случайной находкой во время аутопсии [18]. Учитывая вышеизложенное, пациентам с СОД требуется коррекция сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, физическая реабилитация и более тщательная оценка динамики клинических проявлений саркоидоза, маркеров его активности, стресс-ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография сердца.

Можно предположить, что формирование снижения сократительной способности миокарда у пациентов с СОД 1-й группы на пике нагрузки определяется более низким уровнем САД, рост которого у здоровых людей напрямую обусловлен увеличением сердечного выброса. Величина ДАД, как показали результаты КПНТ, у пациентов с СОД 1-й группы сохранялась неизменной или даже уменьшалась. Этот факт можно связать с вазодилатационным

ответом на мышечную активность и снижением периферического сопротивления сосудов в условиях снижения ударного объема сердца [12].

Золотым стандартом диагностики саркоидоза сердца считается наличие эпителиоидноклеточных гранул без казеоза в биоптатах миокарда. Имея в виду риски инвазивного вмешательства и низкую чувствительность эндомикардиальной биопсии (менее 25%), проведение гистологической верификации возможно в крайне редких случаях, поэтому дальнейшее изучение особенностей гемодинамических ограничений в условиях ступенчато-возрастающей физической нагрузки у пациентов с СОД в комплексе с другими методами диагностики саркоидоза сердца (магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография сердца, суточное мониторирование электрокардиографии) может быть полезным для дифференциальной диагностики функциональных нарушений, связанных с наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и поражений миокарда при саркоидозе [1, 19, 20].

Заключение

Снижение ТФН у пациентов с СОД, определяемое как $VO_2 \text{ peak pred} \leq 84\%$, выявлено в 20 случаях. Формирование гемодинамических ограничений у пациентов с СОД со сниженной ТФН на пике нагрузки, возможно, связано со снижением сократительной способности миокарда вследствие уменьшения сердечного выброса и ударного объема ($VO_2/HR < 80\%$ от д.в.), а также развития феномена хронотропной некомпетентности ($СМІ < 0,8$ и $VO_2 \text{ peak pred} < 84\%$). Учитывая, что саркоидоз – системное заболевание, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности ранней диагностики бессимптомного поражения сердца у пациентов с клинико-рентгенологическими проявлениями СОД с помощью КПНТ с газовым анализом. Кроме того, результаты изменений параметров КПНТ и их динамика могут быть использованы при выборе терапии и диспансерном наблюдении больных с саркоидозом. ☺

Участие авторов

А.Л. Гудим – набор клинического материала, сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Л.Б. Постникова – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. М.В. Болдина – набор клинического материала, написание и редактирование текста. Е.В. Бычкова – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц. Для выполнения работы использовано оборудование ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38».

Конфликт интересов

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

Литература

1. Визель АА, Визель ИЮ, Амиров НБ. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(5):66–73. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
2. Российское респираторное общество, Общероссийское педиатрическое респираторное общество, Российское научное медицинское общество терапевтов. *Саркоидоз. Клинические рекомендации*. М.: ППО; 2019. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
3. Rissmiller RW, James WE. Pulmonary function testing and sarcoidosis: A review. *Lung Breath J*. 2018;2(2):1–5. doi: 10.15761/LBJ.1000121.
4. Баранова ОП, Илькович ММ, Сперанская АА. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практическая медицина*. 2011;(3): 58–62.
5. Kallianos A, Zarogoulidis P, Ampatzoglou F, Trakada G, Gialafos E, Pitsiou G, Pataka A, Veletza L, Zarogoulidis K, Hohenforst-Schmidt W, Petridis D, Kioumis I, Rapti A. Reduction of exercise capacity in sarcoidosis in relation to disease severity. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1179–88. doi: 10.2147/PPA.S86465.
6. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207–13. doi: 10.1378/chest.06-2822.
7. Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, Baughman RP, van der Grinten CP, Verschakelen JA, De Vries J, Drent M. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung*. 2013;191(1):43–52. doi: 10.1007/s00408-012-9432-6.
8. Kollert F, Geck B, Suchy R, Jörres RA, Arzt M, Heidinger D, Hamer OW, Prasse A, Müller-Quernheim J, Pfeifer M, Budweiser S. The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2011;105(1):122–9. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.007.
9. 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):149–52. Available from: <http://www.innovativejournal.in/index.php/ijmhs/article/view/500>.
10. Lopes AJ, Menezes SL, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MR, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(3):256–63. doi: 10.1590/S0100-879X2012007500018.
11. 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):501–8. doi: 10.1159/000330050.
12. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
13. Ward SA, Palange P, editors. *Clinical Exercise Testing*. *Eur Respir Mon*; 2007: 40. 245 p.
14. Ярцев СС. Основы функциональной диагностики внешнего дыхания. *Эргоспирометрия: практическое руководство для врачей*. М.: РУДН; 2015. 236 с.
15. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93(8):1520–6. doi: 10.1161/01.CIR.93.8.1520.
16. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577.
17. Barros WG, Neder JA, Pereira CA, Nery LE. Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2004;71(4):367–73. doi: 10.1159/000079641.
18. Попова ЕН, Стрижаков ЛА, Шоломова ВИ, Пономарев АБ, Моисеев СВ, Бровко МЮ, Бондаренко ИБ, Пономарева ЛА, Фомин ВВ. Клинические особенности поражения сердца при генерализованном саркоидозе. *Терапевтический архив*. 2018;(1):54–9. doi: 10.17116/terarkh201890154-59.
19. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4): 411–21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.605.
20. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):278–88. doi: 10.1038/nrcardio.2015.22.

References

1. VIZEL AA, VIZEL IYu, AMIROV NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):66–73. Russian. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
2. Russian Respiratory Society, Russian Pediatric Respiratory Society, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. *Sarcoidosis. Clinical Guidelines [Internet]*. Moscow: RRS; 2019. Russian. Available from: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.
3. Rissmiller RW, James WE. Pulmonary function testing and sarcoidosis: A review. *Lung Breath J*. 2018;2(2):1–5. doi: 10.15761/LBJ.1000121.
4. Baranova OP, Ilkovich MM, Speranskaya AA. Difficulties in the diagnosis of sarcoidosis of the respiratory organs. *Practical Medicine*. 2011;(3):58–62. Russian.
5. Kallianos A, Zarogoulidis P, Ampatzoglou F, Trakada G, Gialafos E, Pitsiou G, Pataka A, Veletza L, Zarogoulidis K, Hohenforst-Schmidt W, Petridis D, Kioumis I, Rapti A. Reduction of exercise capacity in sarcoidosis in relation to disease severity. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1179–88. doi: 10.2147/PPA.S86465.
6. Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207–13. doi: 10.1378/chest.06-2822.
7. Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, Baughman RP, van der Grinten CP, Verschakelen JA, De Vries J, Drent M. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung*. 2013;191(1):43–52. doi: 10.1007/s00408-012-9432-6.
8. Kollert F, Geck B, Suchy R, Jörres RA, Arzt M, Heidinger D, Hamer OW, Prasse A, Müller-Quernheim J, Pfeifer M, Budweiser S. The impact of gas exchange measurement during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2011;105(1):122–9. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.007.
9. 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):149–52. Available from: <http://www.innovativejournal.in/index.php/ijmhs/article/view/500>.
10. Lopes AJ, Menezes SL, Dias CM, Oliveira JF, Mainenti MR, Guimarães FS. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(3):256–63. doi: 10.1590/S0100-879X2012007500018.
11. 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):501–8. doi: 10.1159/000330050.
12. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77. doi: 10.1164/rccm.167.2.211.
13. Ward SA, Palange P, editors. *Clinical Exercise Testing*. *Eur Respir Mon*; 2007: 40. 245 p.



14. Jartsev SS. Bases of functional diagnostics of extremal breath. Ergospirometry: practical guidance for doctors. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2015. 236 p. Russian.
15. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;93(8):1520–6. doi: 10.1161/01.CIR.93.8.1520.
16. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940577.
17. Barros WG, Neder JA, Pereira CA, Nery LE. Clinical, radiographic and functional predictors of pulmonary gas exchange impairment at moderate exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration*. 2004;71(4):367–73. doi: 10.1159/000079641.
18. Popova EN, Strizhakov LA, Sholomova VI, Ponomarev AB, Moiseev SV, Brovko MYu, Bondarenko IB, Ponomareva LA, Fomin VV. Clinical features of cardiac lesion in patients with generalized sarcoidosis. *Ter Arkh*. 2018;90(1):54–9. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890154-59.
19. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(4):411–21. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.605.
20. Hamzeh N, Steckman DA, Sauer WH, Judson MA. Pathophysiology and clinical management of cardiac sarcoidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):278–88. doi: 10.1038/nrcardio.2015.22.

The role of hemodynamic limitations in the reduction of exercise capacity in patients with sarcoidosis

A.L. Gudim¹ • L.B. Postnikova² • M.V. Boldina² • E.V. Bychkova¹

Aim: To perform comprehensive evaluation of the Cardiopulmonary Exercise Testing (CPET) parameters with gas analysis in patients with pulmonary sarcoidosis (PS) and to assess the effects of hemodynamic limitations on the reduction of exercise capacity (EC). **Materials and methods:** We examined 42 PS patients (25 men, 17 women) aged from 22 to 62 years (34.5 [29; 41.5] years old). PS had been verified histologically in 33 (78.6%) patients. The group 1 included patients with decreased oxygen consumption per minute at the peak load ($n=20$) with VO_2 peak pred $\leq 84\%$, i.e. with decreased EC. Group 2 consisted of 22 patients with normal VO_2 peak pred ($> 84\%$). In all patients, echocardiographic and CPET parameters were assessed that characterize response of the cardiovascular system to physical exercise, such as oxygen consumption at the anaerobic threshold (VO_2 AT, % of predicted value); oxygen pulse (VO_2/HR , abs/% of predicted), the chronotropic-metabolic index (CMI), and blood pressure. **Results:** Thickening of the left ventricular posterior wall ($p=0.012$) was found in the group 1, together with decreased VO_2 AT ($p<0.001$), VO_2/HR ($p<0.001$), and systolic blood pressure ($p=0.037$) at the peak load during CPET,

compared to the parameters in the group 2. Twelve patients from the group 1 demonstrated their VO_2 AT $< 43\%$, 6 patients had decreased $VO_2/HR < 80\%$ of predicted, and 3 patients were diagnosed with the chronotropic incompetence phenomenon. **Conclusion:** Decreased EC was identified by CPET in 47.6% of PS patients without any functional abnormalities at rest. The reduction of EC in 17/20 PS patients from the group 1 was associated with abnormalities in CPET parameters, corresponding to the hemodynamic limitations (reduction of cardiac output and chronotropic incompetence).

Key words: sarcoidosis, cardiopulmonary exercise test, hemodynamic limitations

For citation: Gudim AL, Postnikova LB, Boldina MV, Bychkova EV. The role of hemodynamic limitations in the reduction of exercise capacity in patients with sarcoidosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(4):342–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-024.

Received 13 February 2019; accepted 15 May 2019; published 31 May 2019

Funding

The study was done without any additional financial support from the third parties. The study was done with the equipment available from the Municipal Clinical Hospital No 38 (Nizhny Novgorod).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

A.L. Gudim collected clinical data and was responsible for data management, analysis and interpretation of the study results, as well as for the text writing. L.B. Postnikova participated in the study concept and design, editing of the manuscript and approval of its final version. M.V. Boldina participated in clinical data collection, text writing and editing. E.V. Bychkova participated in clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, as well as in the text writing. All the authors contributed significantly to the work and for the paper, discussed the results and commented on the manuscript, have read and approved the final manuscript.

Andrey L. Gudim – MD, Therapist¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0341-1708>

✉ 22 Chernyshevskogo ul., Nizhny Novgorod, 603000, Russian Federation. Tel.: +7 (987) 557 57 42. E-mail: andr6665@mail.ru

Larisa B. Postnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8509-7133>. E-mail: plbreath@mail.ru

Marina V. Boldina – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Diseases²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1794-0707>. E-mail: mari.boldina@mail.ru

Ekaterina V. Bychkova – MD, Specialist in Functional Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-740X>. E-mail: bev52@rambler.ru

¹ Municipal Clinical Hospital No 38 (Nizhny Novgorod); 22 Chernyshevskogo ul., Nizhny Novgorod, 603000, Russian Federation

² Privolzhsky Research Medical University; 10/1 Minina i Pozharskogo ploshchad', Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation