

Показатели функционального состояния легких у пациентов с саркоидозом

Мановицкая Н. В., Кривошеева Ж. И., Кончак В. В., Солонец К. М.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Обследовано 215 пациентов с внутригрудным саркоидозом. Обструктивные нарушения на уровне мелких дыхательных путей были обнаружены у 33,8 % (51 из 151) пациентов с впервые диагностированным саркоидозом и у 75,0 % (48 из 64) пациентов с длительно текущим прогрессирующим саркоидозом.

Выраженные фиброзные изменения в легких с наличием участков «сотное легкое» имелись у 12,5 % (8 из 64) пациентов. Бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких были выполнены у 34 пациентов с прогрессирующим саркоидозом, среди них 6 пациентов с выраженными признаками пневмофиброза. Рестриктивные нарушения выявлены у 5 пациентов из 34 (14,7 %). Медиана диффузионной способности легких была снижена и со-



ставила 68 % от нормы [52 %; 79 %]. Снижение диффузионной способности легких определялось у 26 пациентов из 34 (76,5 %; 95 % ДИ 62,2–90,7).

Ключевые слова: саркоидоз, обструктивные нарушения, рестриктивные нарушения, диффузионная способность легких.

Введение. Саркоидоз — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием в пораженных органах гранулематозного воспаления. Более чем в 90 % случаев при саркоидозе поражаются легкие. Саркоидоз относится к заболеваниям с непредсказуемым течением. У половины пациентов заболевание заканчивается выздоровлением в ближайшие 2 года, примерно у 40 % — отмечается затяжное многолетнее течение болезни. В 10–15 % случаев саркоидоза легких формируется медленно прогрессирующий легочный фиброз. Течение и клинические проявления саркоидоза различаются в популяциях [1, 2]. Известно, что расстройства функции внешнего дыхания у пациентов с саркоидозом свидетельствуют о наличии патологических изменений в бронхолегочной ткани, что подтверждается морфологически наличием в стенках бронхов и в альвеолярной ткани мелких формирующихся гранул, а также развитием пневмофиброза [2, 3]. Результаты исследований функции внешнего дыхания (ФВД) при саркоидозе весьма неоднородны. Представляет интерес определение диффузионной способности легких (ДСЛ). Нарушения ДСЛ встречаются у пациентов со II–IV стадиями заболевания, с диссеминацией саркоидозных очагов и развитием пневмофиброза [2, 4].

Цель работы — анализ показателей функционального состояния легких у пациентов с впервые выявленным и прогрессирующим длительно текущим саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов.

Материалы и методы. Обследовано 215 пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов, находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, из которых 151 пациент — с впервые установленным диагнозом, 64 пациента — с прогрессированием ранее выявленного саркоидоза. В группе пациентов с впервые выявленным саркоидозом было 84 мужчины и 67 женщин, в возрасте 33 года [22 года; 48 лет] (от 18 лет до 63 лет). Курили 45 пациентов (29,8 %). Среди 64 пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза было 35 мужчин и 29 женщин, медиана возраста 39 лет [29 лет; 49 лет] (от 22 лет до 64 лет). Длительность анамнеза заболевания в среднем составила 4,0 года [3,0 года; 7,0 лет] (от 2,0 до 14,0 лет). Курили 9 пациентов (14,0 %).

Критерии включения в исследование: подтверждение диагноза саркоидоза методом морфологической верификации или наличие специфичных для саркоидоза синдромов Лефгрена или Хеерфорда — Вальденстрема.

У всех пациентов анализировались клинические данные, результаты компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК), а также основные показатели вентиляции легких по данным спирограммы — жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅).

Бодиплетизмография с исследованием диффузионной способности легких (ДСЛ) методом одионочного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода была выполнена у 34 пациентов с прогрессированием длительно текущего саркоидоза, у 16 мужчин и 18 женщин, возраст 39 лет [31 год; 48 лет] (от 27 лет до 64 лет), длительность анамнеза заболевания 3,5 года [2,0 года; 6,5 лет] (от 2,0 лет до 12,0 лет). Из исследования были исключены пациенты со стажем курения более 10 лет в анамнезе, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями органов дыхания. Анализировались данные бодиплетизмографии — спирометрические показатели, остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ).

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 10 (StatSoft, США). Рассчитывалась медиана в виде Me [25; 75], а также минимальное и максимальное значения. Для показателей, характеризующих качественные признаки, определялось абсолютное число и относительная величина в процентах. Для сравнения групп по качественному признаку применялся точный критерий Фишера (двусторонний тест). Принятым критическим уровнем значимости являлось $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе пациентов с впервые выявленным саркоидозом (151 пациент) острое начало заболевания с наличием синдромов Лефгрена или Хеерфорда — Вандельстрема

наблюдалось у 27 пациентов (18,0 %), малосимптомное начало с наличием неспецифических клинических проявлений — у 45 (30,0 %). У 79 пациентов (52,0 %) клинические проявления саркоидоза отсутствовали, заболевание было выявлено при профилактическом флюорографическом обследовании. Медиастинальная форма саркоидоза была диагностирована в 25 случаях (16,6 %), легочно-медиастинальная форма — в 124 случаях (82,1 %), легочная форма — у 2 пациентов (1,3 %).

При исследовании ФВД не было выявлено отклонений от нормы медиан основных количественных показателей, но при этом диапазон полученных значений был достаточно широкий. Медиана ЖЕЛ составила 95 % [86 %; 104 %] (от 65 % до 128 %), у 25 пациентов (16,5 %; 95% ДИ 10,6–22,5) определялось снижение показателей ЖЕЛ < 80 % от должных; ФЖЕЛ — 98 % [88 %; 108 %] (от 68 % до 131 %); ОФВ₁ — 94% [85 %; 101 %], (от 53 % до 124 %), снижение ОФВ₁ < 80 % отмечалось у 23 пациентов (15,0 %; 95% ДИ 9,5–21,0); МОС₅₀ — 82 % [65 %; 94 %], (от 42 % до 115 %), снижение МОС₅₀ < 60 % определялось у 24 пациентов (16,0 %; 95% ДИ 10,1–21,7).

Медиана МОС₇₅ составила 67 % [50 %; 76 %] (от 35 % до 85 %). Проявления бронхиальной обструкции со снижением МОС₇₅ < 60 % от должных величин отмечались у большего количества пациентов (51 пациент; 33,8 %; 95% ДИ 26,2–41,3), среди них преобладали пациенты с незначительно и умеренно выраженными обструктивными нарушениями (рисунок 1).

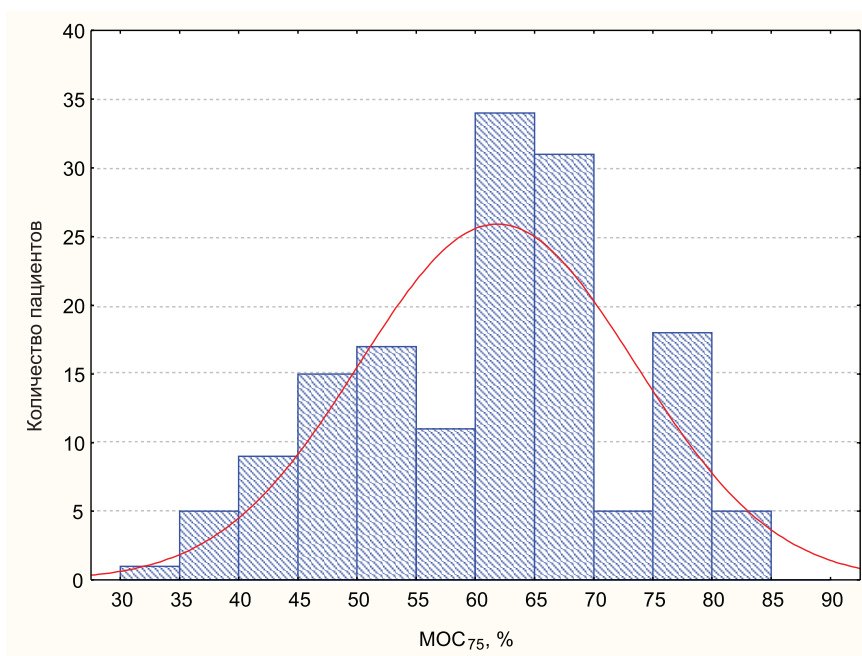


Рисунок 1 — Показатели МОС₇₅ у пациентов с впервые выявленным саркоидозом

Снижение МОС₇₅ определялось у 4 из 27 пациентов с острым началом саркоидоза (14,8 %; 95% ДИ 1,4–28,2). В то же время у пациентов с бессимптомным началом заболевания (79 пациентов) снижение МОС₇₅ наблюдалось чаще — у 35 пациентов (44,3 %; 95% ДИ 33,3–55,3; $p = 0,006$), что может свидетельствовать о более поздней диагностике саркоидоза у пациентов без выраженных клинических проявлений. У всех пациентов с обструктивными нарушениями бронходилатационный тест с бронхолитиком короткого действия был отрицательным.

Таким образом, на ранних стадиях саркоидоза органов дыхания преобладают обструктивные нарушения на уровне периферических отделов дыхательных путей, что происходит вследствие перибронхиально расположенных гранулем и поражения преимущественно мелких бронхов [3].

При обследовании 64 пациентов с прогрессирующим длительно текущим саркоидозом легочно-медиастинальная форма была установлена у 59 пациентов (92,2 %), легочная форма — у 5 пациентов (7,8 %). Жалобы на одышку при физической нагрузке предъявляли 37 пациентов (57,8 %), на сухой кашель — 10 пациентов (15,6 %), слабость и снижение трудоспособности отмечали 27 пациентов (42,2 %), 16 пациентов (25,0 %) жалоб не предъявляли. У всех пациентов по данным КТВР ОГК определялась отрицательная динамика патологического процесса в легких в сравнении с предыдущим исследованием в виде нарастания мелкоочаговой диссеминации и появления участков инфильтрации

в результате слияния очагов, в некоторых случаях определялось утолщение интерстиция, в том числе внутридолькового. Признаки пневмофиброза, преимущественно в средних и верхних отделах легких, имелись у 26 (40,6 %) пациентов. Чаще всего определялись слабовыраженные изменения в виде ограниченных участков фиброзной трансформации легочного рисунка. Однако у 8 пациентов были выявлены значительные проявления фиброза — уменьшение верхних долей легких в объеме, грубая деформация легочного рисунка с наличием участков «сотое легкое», у 2 пациентов имелись признаки эмфиземы легких.

Результаты исследования ФВД у пациентов с прогрессированием длительно текущего саркоидоза представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели ФВД у пациентов с прогрессированием саркоидоза

Показатель	Me [25; 75]	Диапазон значений (минимальное–максимальное), %	Количество пациентов со снижением показателя, абс. (%)	95% ДИ
ЖЕЛ	92 % [81 %; 105 %]	61–120	13 (20,3)	10,4–30,1
ФЖЕЛ	95 % [84 %; 107 %]	63–14	13 (20,3)	10,4–30,1
ОФВ ₁	78 % [69 %; 90 %]	50–100	33 (51,6)	39,3–63,8
МОС ₅₀	62 % [65 %; 94 %]	31–111	26 (49,6)	28,6–52,6
МОС ₇₅	44 % [30 %; 60 %]	14–84	48 (75,0)	64,4–85,6

Как показано в таблице 1, медиана ЖЕЛ находилась в пределах нормальных значений и составила 92 % [81 %; 105 %] (от 61 % до 120 %), у 13 пациентов (20,3 %; 95% ДИ 10,4–30,1) определялось снижение ЖЕЛ. Медиана ФЖЕЛ составила 95 % [84 %; 107 %].

В структуре нарушений вентиляционной функции легких преобладали нарушения по обструктивному типу, определяемые на уровне МОС₇₅, без снижения ОФВ₁. У обследованных пациентов показатели ОФВ₁ составили 78 % [69 %; 90 %] (от 50 % до 100 %), МОС₅₀ — 62 % [65 %; 94 %] (от 31 % до 111 %). Медиана МОС₇₅ была снижена — 44 % [30 %; 60 %] (от 14 % до 84 %). Снижение показателя МОС₇₅ определялось у большего количества пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза (у 48 пациентов (75,0 %; 95% ДИ 64,4–85,6) при сравнении с пациентами с впервые установленным диагнозом ($p < 0,0001$). Преимущественно определялось умеренное и значительное снижение МОС₇₅ (рисунок 2).

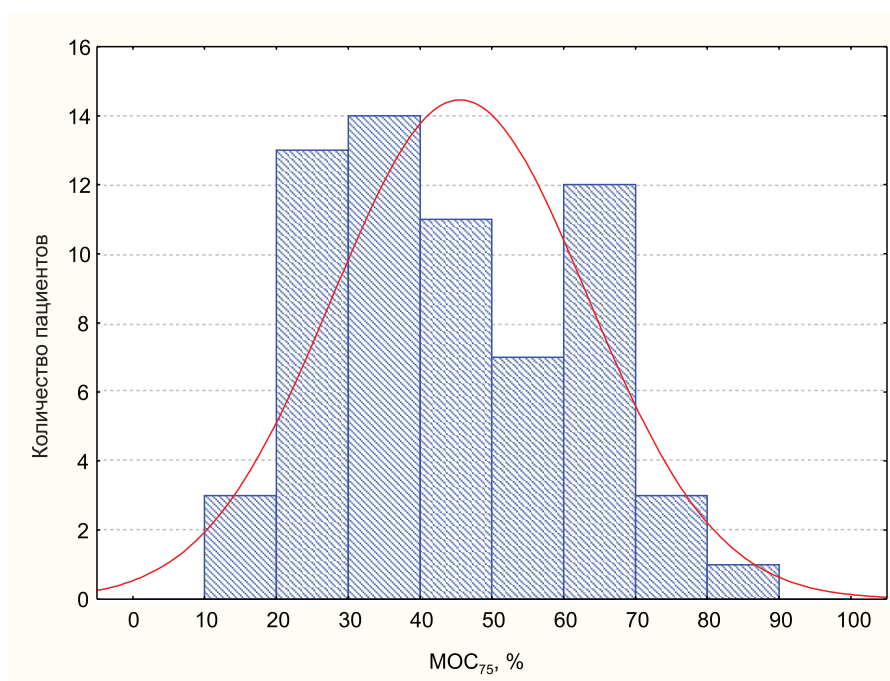


Рисунок 2 — Показатели МОС₇₅ у пациентов с прогрессирующим саркоидозом

Определялись показатели ЖЕЛ и МОС₇₅ у пациентов с длительностью анамнеза заболевания до 5 лет (42 пациента) и 5 и более лет (22 пациента), представленные на рисунке 3.

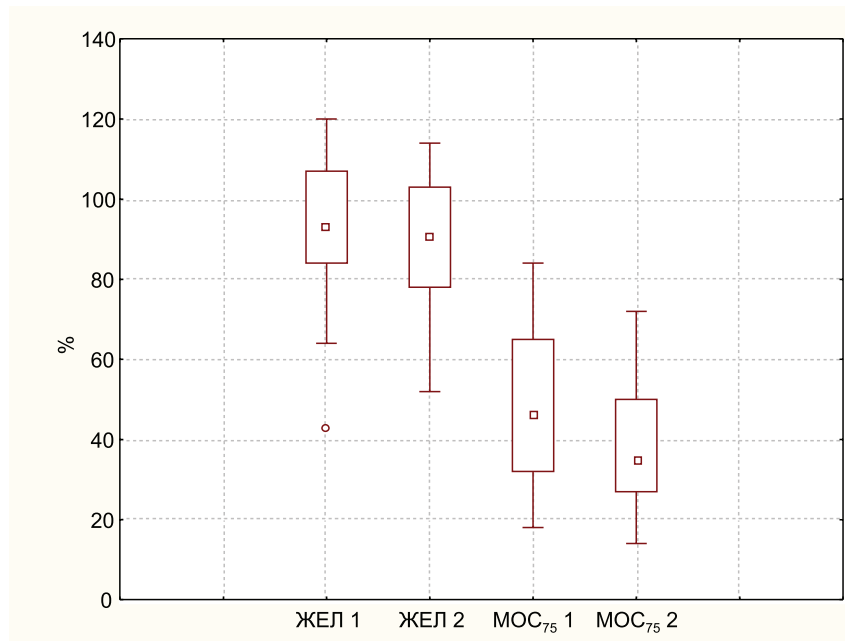


Рисунок 3 — Показатели ЖЕЛ и МОС₇₅ у пациентов с различной длительностью анамнеза саркоидоза: 1 — анамнез саркоидоза менее 5 лет; 2 — анамнез саркоидоза 5 и более лет

Медианы значений ЖЕЛ у всех пациентов оставались в пределах нормы. Медианы МОС₇₅ были ниже должных значений — 46 % [32 %; 65 %] у пациентов, страдающих саркоидозом менее 5 лет и 34 % [27 %; 50 %] — 5 и более лет. Снижение данного показателя определялось соответственно у 28 человек из 42 (66,7 %) и у 20 человек из 22 (90,9 %, $p = 0,03$). Была выявлена обратная корреляция показателей МОС₇₅ и длительности течения саркоидоза ($r = -0,03711$, $p = 0,04$).

Частота развития пневмофиброза у пациентов с прогрессирующим саркоидозом также увеличивалась при более длительном течении заболевания: у 7 из 42 пациентов с анамнезом саркоидоза до 5 лет (16,7 %; 95% ДИ 5,4–27,9) и у 19 из 22 пациентов при длительности заболевания 5 и более лет (86,4 %; 95% ДИ 72,0–100,7), $p = 0,001$. Из 8 пациентов (12,5 %; 95% ДИ 4,4–20,6) с выраженными признаками пневмофиброза — у 2 диагноз был установлен 4 года назад, 6 пациентов страдали саркоидозом от 7 до 12 лет.

Таким образом, по мере увеличения длительности течения саркоидоза увеличивалось количество пациентов с обструктивными нарушениями легочной вентиляции. Не определялось снижение медианы ЖЕЛ, которая оставалась в норме у большей части обследованных пациентов. Признаки выраженного пневмофиброза по данным КТВР ОГК были выявлены у 12,5 % пациентов.

Для более точной диагностики нарушений респираторной функции легких у 34 пациентов с прогрессирующим длительно текущим саркоидозом была выполнена бодиплетизмография с определением ДСЛ. Все пациенты жаловались на одышку разной степени выраженности при физической нагрузке, 8 пациентов (23,5 %) — на сухой кашель. По данным КТВР ОГК у 6 пациентов (17,6 %; 95% ДИ 4,8–30,4) определялись значительные фиброзные изменения с наличием участков «сотовое легкое». Результаты бодиплетизмографии и исследования ДСЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели бодиплетизмографии у пациентов с саркоидозом

Показатель	Me [25; 75]
ЖЕЛ	92 % [80 %; 107 %]
ФЖЕЛ	95 % [83 %; 109 %]
ОФВ ₁	79 % [70 %; 90 %]
ОЕЛ	94 % [89 %; 102 %]

Окончание табл. 2

Показатель	Me [25; 75]
ООЛ	95 % [86 %; 112 %]
МОС ₅₀	65 % [48 %; 80 %]
МОС ₇₅	39 % [30 %; 47 %]
ДСЛ	68 % [52 %; 79 %]

Как показано в таблице 2, по данным бодиплетизмографии, медиана ОЕЛ у обследованных пациентов составила 94 % [89 %; 102 %], что соответствует нормальным значениям. При этом не было выявлено снижения медианных показателей ЖЕЛ (92 % [80 %; 107 %]) и увеличения ООЛ (95 % [86 %; 112 %]) как признака динамической гиперинфляции.

Рестриктивные нарушения в виде снижения количественных показателей ЖЕЛ, ОЕЛ и ООЛ были подтверждены только у 5 пациентов из 34 (14,7 %; 95% ДИ 2,8–26,6). Снижение МОС₇₅ имелось у 29 из 34 пациентов (85,3 %; 95% ДИ 73,4–97,2).

Снижение ДСЛ было выявлено у большей части обследованных пациентов — у 26 пациентов из 34 (76,5 %; 95% ДИ 62,2–90,7). Медиана ДСЛ была снижена и составила 68 % [52 %; 79 %], значения распределились в диапазоне от 26 % до 92 % должных величин. У всех пациентов с выраженным пневмофиброзом показатель ДСЛ был менее 60 %. Распределение показателей бодиплетизмографии и ДСЛ показаны на рисунке 4.

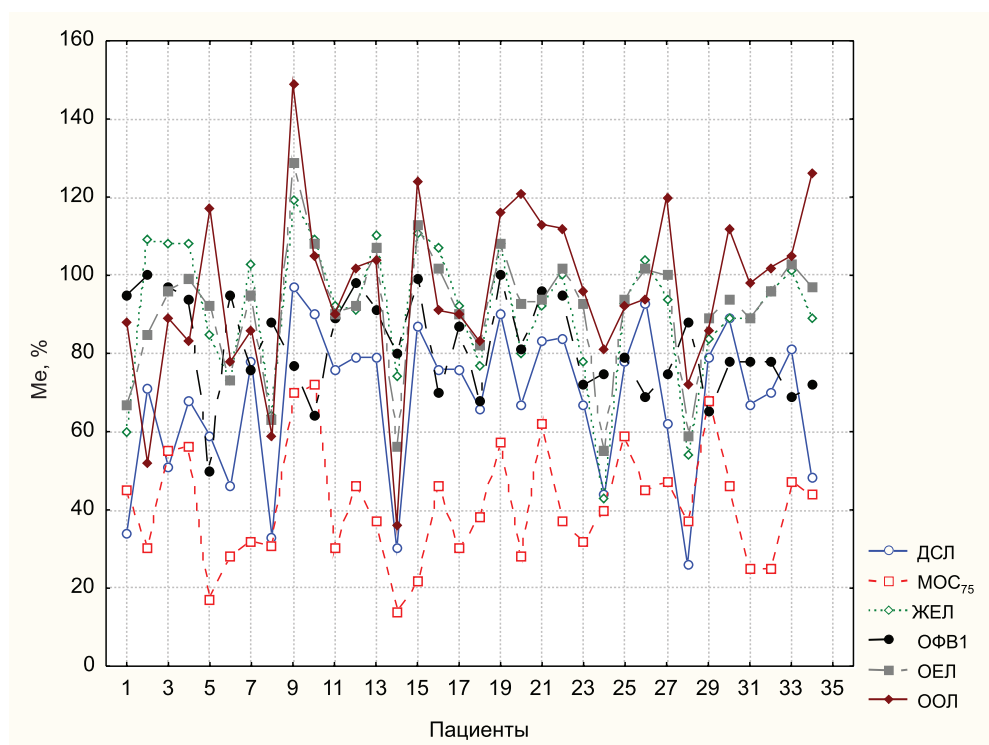


Рисунок 4 — Показатели бодиплетизмографии и ДСЛ у пациентов с саркоидозом

По данным литературы, снижение ДСЛ при саркоидозе легких может быть обусловлено как развитием фиброза, так и нарастанием воспалительных изменений в легочной ткани в случаях прогрессирования гранулематозного поражения и наличия отека периферического внутридолькового интерстиция. При этом деформируется капиллярное русло, что приводит к нарушению газообмена. Следовательно, при прогрессировании воспалительного процесса снижение ДСЛ является обратимым, а назначение адекватной медикаментозной терапии может приводить к улучшению газообмена [2, 3].

Снижение ДСЛ наряду с клинико-рентгенологической картиной (появление или усиление одышки, сухого кашля, слабости; нарастание очаговой диссеминации в легких) и наличием обструктивных нарушений на спирограмме может служить важным признаком прогрессирования саркоидоза.

за легких и показанием к назначению лекарственных средств (в первую очередь глюкокортикостероидов). Увеличение же ДСЛ в процессе лечения и наблюдения может свидетельствовать о положительной динамике воспалительного процесса при саркоидозе легких и эффективности лечебных мероприятий.

Заключение. В 82,1 % случаев впервые выявленного внутригрудного саркоидоза была диагностирована легочно-медиастинальная форма. Снижение бронхиальной проходимости, определяемой на уровне MOC_{75} , установлено у 33,8 % (95% ДИ 26,2–41,3) впервые выявленных пациентов, чаще с бессимптомным началом заболевания.

У пациентов с длительно текущим саркоидозом (от 2 до 14 лет) признаки пневмофиброза, преимущественно слабовыраженные, выявлялись в 40,6 % случаев. При этом у 12,5 % пациентов имелись выраженные фиброзные изменения в легких с наличием грубых нарушений архитектоники легочного рисунка с участками «сотовое легкое» по данным КТВР ОГК. По мере увеличения длительности течения саркоидоза увеличивалось количество пациентов с обструктивными нарушениями легочной вентиляции и признаками пневмофиброза. Снижение MOC_{75} и наличие пневмофиброза у пациентов с длительностью анамнеза заболевания 5 лет и более определялись чаще, чем у пациентов с анамнезом до 5 лет (соответственно $p = 0,03$ и $p = 0,0001$).

У пациентов с прогрессированием длительно текущего саркоидоза медианы объемных показателей легочной вентиляции находились в границах нормальных значений: ОЕЛ — 94 % [89 %; 102 %], ЖЕЛ — 92 % [80 %; 107 %], ООЛ — 95 % [86 %; 112 %]. Случаев увеличения ООЛ как признака гиперинфляции установлено не было. В результате исследования было выявлено снижение медианы ДСЛ — 68 % [52 %; 79 %] (от 26 % до 92 %). Снижение ДСЛ определялось у 26 пациентов из 34 (76,5 %; 95% ДИ 62,2–90,7). При этом рестриктивные вентиляционные нарушения (5 пациентов из 34, 14,7 %; 95% ДИ 2,8–26,6) и выраженный пневмофиброз (6 пациентов, 17,6 %; 95 % ДИ 4,8–30,4) у обследованных пациентов наблюдались редко. Снижение ДСЛ при саркоидозе может являться одним из признаков прогрессирования воспалительного процесса в легких.

Литература

1. Визель, А. А. Саркоидоз: основные положения проекта Федеральных клинических рекомендаций // А. А. Визель, И. Ю. Визель // Терапия. — 2019. — № 5. — С. 20–26.
2. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. I. Классификация, этиопатогенез, клиника / А. Г. Чучалин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Т. 7, вып. 4. — С. 62–70.
3. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания // А. А. Сперанская [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2018. — № 99(4) — С. 175–183.
4. Неклюдова, Г. В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких / Г. В. Неклюдова, А. В. Черняк // Медицинский алфавит. — 2020. — Т. 25. — С. 22–25.

Indicators of lung functional state in patients with sarcoidosis

Manavitskaya N. V., Kryvasheyeva Zh. I., Kanchak V. V., Salanets K. M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A total of 215 patients with intrathoracic sarcoidosis were examined. The obstructive disorders at the level of the small airways was detected in 33.8 % (51 out of 151) patients with newly diagnosed sarcoidosis and in 75.0 % (48 out of 64) patients with progressive sarcoidosis (history of the disease 4 years [3 years; 7 years]). 12.5 % (8 out of 64) patients had pronounced fibrotic changes in the lungs with the presence of areas of «cellular lung». Bodyplethysmography and lung diffusion test were performed in 34 patients with progression of sarcoidosis, including 6 patients with severe signs of pulmonary fibrosis. Restrictive disorders were detected in 5 out of 34 patients (14.7 %; 95% CI 2.8–26.6). The median diffusion lung capacity was reduced — 68 % [52 %; 79 %] (from 26 % to 92 %). A decrease in diffusion lung capacity was determined in 26 out of 34 patients (76.5 %, 95% CI 62.2–90.7).

Keywords: sarcoidosis, obstructive disorders, restrictive disorders, diffusion lung capacity.

Поступила 24.06.2021

