

Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентиляционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре

О.И. Савушкина, Д.Н. Антипушина, А.А. Зайцев

ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко" МО РФ: 105094, Москва, пл. Госпитальная, 3

Резюме

Проведен анализ показателей спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких (ДСЛ) у больных саркоидозом органов дыхания (СОД). У всех обследованных диагноз был подтвержден морфологически и на момент обследования диагностирована активная фаза СОД. Всем пациентам было проведено комплексное исследование показателей функции внешнего дыхания с соблюдением стандартов исследования. ДСЛ оценивалась по показателю угарного газа методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. Выполнен анализ спирометрических показателей, статических легочных объемов, емкостей и показателя диффузии СО. По результатам исследования показаны низкая информативность стандартной скрининговой спирометрии у больных СОД и необходимость дополнения данного исследования методами бодиплетизмографии и оценки ДСЛ.

Ключевые слова: саркоидоз, военнослужащие, функция дыхания, диффузионная способность легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85

A role of respiratory functional investigation for detection of lung diffusion disorders in patients with pulmonary sarcoidosis admitted to in a multidisciplinary military hospital

O.I.Savushkina, D.N.Antipushina, A.A.Zaytsev

Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation: 3, Gospital'naya ploshad', Moscow, 105229, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze lung function parameters and lung diffusing capacity in servicemen with pulmonary sarcoidosis. *Methods.* The study involved 45 patients with newly diagnosed active pulmonary sarcoidosis which was determined by biopsy. The mean age of the patients was 39.4 ± 10.9 years. Spirometry, body plethysmography, and single-breath measurement of lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) were performed in all the patients. *Results.* Normal forced spirometry parameters were found in 66.7 % of the patients. Meanwhile, 13.3 % of the patients had restrictive ventilation disorders, 23.3 % had reduced RV without any changes and 33.3 % had reduced DL_{CO} . *Conclusions.* The results demonstrated a little diagnostic value of the standard spirometry in patients with pulmonary sarcoidosis. In these patients, the spirometry should be added by measurement of lung volume and lung diffusing capacity.

Key words: sarcoidosis, servicemen, lung function, lung diffusing capacity.

Саркоидоз – полисистемный гранулематозный процесс, при котором наиболее часто (> 90 % случаев) поражаются легкие и лимфатические узлы средостения. Распространенность данного заболевания в России составляет 22–47 случаев на 100 тыс. взрослого населения. Известно, что среди молодых пациентов из числа военнослужащих данный показатель в последние годы характеризуется неуклонным ростом [1–3]. Течение саркоидоза органов дыхания (СОД), как правило, доброкачественное и сопровождается малой клинической симптоматикой. Качество жизни пациентов ухудшается в случае развития дыхательной недостаточности, приводящей к инвалидизации больных на поздних стадиях заболевания. Наиболее распространенным скрининговым методом оценки нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) является спирометрия. Функциональные изменения у больных СОД могут появиться раньше, чем рентгенологические [4]. При анализе данных литературы продемонстрирована неоднозначность изменений

ФВД при СОД. Так, например, *Е.М.Богородской и соавт.* [5] показано, что при СОД I стадии отсутствуют изменения респираторной функции. Однако при прогрессировании процесса чаще развиваются рестриктивные изменения.

В случае эндобронхиального расположения гранулем развивается бронхиальная обструкция. Обструктивные нарушения у больных СОД подтверждаются и в других исследованиях, в которых отмечается повышенный риск рецидивов и обострений заболевания у пациентов с резко выраженными нарушениями проходимости мелких бронхов [6, 7]. В наблюдениях отечественных специалистов отмечается характерная для СОД особенность – несоответствие выраженности нарушений ФВД рентгенологической симптоматике и активности процесса. Так, в активную фазу при наличии рентгенологических изменений показатели ФВД могут оставаться в пределах нормальных значений либо незначительно отклоняться от них. Обращает на себя внимание

и отсутствие корреляции между типом нарушения ФВД и стадией процесса за исключением случаев развития интерстициального фиброза легочной ткани, характерного для IV стадии заболевания (рестриктивные изменения) [5]. По мнению Дж. Крофтон и А. Дуглас [8], наиболее тонким показателем нарушений респираторной функции является уменьшение показателя диффузии СО (DL_{CO}). Его снижение может встречаться у больных с наличием на рентгенограмме лишь прикорневой аденопатии (I стадия СОД). Следовательно, изучение диффузионной способности легких (ДСЛ), которая зависит от структурных и функциональных свойств легочной ткани [9], имеет большое диагностическое значение **при интерстициальных и диссеминированных заболеваниях легких, в т. ч. СОД.**

Измерение показателя DL_{CO} обычно составляет 2-й этап при оценке легочной функции после выполнения спирометрии и измерения легочных объемов. Оценка ДСЛ необходима главным образом для диагностики и выработки клинической тактики у пациентов с предполагаемым или подтвержденным заболеванием легочной паренхимы. При системных заболеваниях с поражением легких (например, саркоидозе) исследование ДСЛ способствует постановке диагноза и используется для мониторинга процесса [10].

Целью данной работы явился анализ показателей ФВД и ДСЛ у военнослужащих с СОД.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты из числа военнослужащих ($n = 45$: 34 (75,6 %) мужчины, 11 (24,4 %) женщин; средний возраст – $39,4 \pm 10,9$ года) с впервые диагностированным саркоидозом; I стадия СОД установлена у 5 (11,2 %) обследованных; II – у 38 (84,4 %); III – у 1 (2,2 %); генерализованный саркоидоз – у 1 (2,2 %). У всех больных диагноз был подтвержден морфологически и на момент обследования диагностировалась активная фаза заболевания.

Комплексное исследование показателей ФВД проводилось на установке *Master Screen Body* и *Master Screen Diffusion* (Erich Jaeger, Германия) с соблюдением стандартов исследования Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного обществ (ERS) (2005) [9, 11, 12]. ДСЛ оценивалась по показателю угарного газа методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина. Выполнен анализ:

- спирометрических показателей: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (O_{FV_1}), отношений $O_{FV_1} / ЖЕЛ$ и $O_{FV_1} / ФЖЕЛ$, средней объемной скорости на среднем участке кривой "поток–объем" форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75\%}$);
- статических легочных объемов и емкостей: общей емкости легких (ОЕЛ), ЖЕЛ, остаточного объема легких (ООЛ), отношения $ООЛ / ОЕЛ$, емкости вдоха ($E_{вд.}$) и резервного объема выдоха ($PO_{вд.}$);

Таблица 1
Степени тяжести снижения показателя DL_{CO}
Table 1
Severity classification for DL_{CO} disorders

Степени тяжести снижения DL_{CO}	DL_{CO} , % допл.
Норма	> 80
Легкая	60–80
Умеренная	40–60
Тяжелая	< 40

- показателя DL_{CO} и константы Крога DL_{CO} / V_A (где V_A – объем альвеолярной вентиляции).

Оценка величин исследуемых показателей и степень выраженности их изменений проводилась с учетом требований ERS и ATS (2005) [9, 11, 12] и Руководства по клинической физиологии дыхания (под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева) [13].

Степень выраженности снижения показателя DL_{CO} идентифицировалась согласно классификации, опубликованной в практическом руководстве "Функциональная диагностика в пульмонологии" (под ред. А.Г. Чучалина) [14] (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 6.0*. После проверки нормальности распределения показателей по критерию Стьюдента был выполнен корреляционный анализ Пирсона. Величина уровня статистической значимости принята равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Спирометрия. По данным спирометрии, у 30 (66,7 %) обследованных показатели соответствовали возрастной норме, снижение ЖЕЛ зарегистрировано у 5 (11,1 %) пациентов. Одновременное снижение ЖЕЛ и обструктивные нарушения зарегистрированы у 2 (4,4 %) больных, что заставило предположить наличие смешанного типа респираторных нарушений. У 8 (17,8 %) пациентов выявлено нарушение вентиляционной функции легких (ВФЛ) по обструктивному типу.

Бодиплетизмография. По результатам бодиплетизмографии ОЕЛ оказалась сниженной у 7 (15,5 %) больных, диагностированы нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу (преимущественно легкой степени). У 1 пациента данной группы снижение ОЕЛ сопровождалось нарушением проходимости периферических воздухоносных путей ($СОС_{25-75\%}$, индекс Тиффно составили 56 % допл. и 69 % соответственно). Следовательно, был диагностирован смешанный тип нарушения ВФЛ. У 4 (13,3 %) пациентов в группе с нормальными показателями спирометрии при помощи бодиплетизмографии выявлен рестриктивный тип нарушений ВФЛ.

Уменьшение ОЕЛ у 6 больных сопровождалось снижением ЖЕЛ, что чаще всего отмечалось при рестриктивных нарушениях легочной вентиляции. В 1 случае ОЕЛ находилась в пределах нормальных значений, однако ЖЕЛ была снижена за счет значительного уменьшения $PO_{вд.}$ на фоне умеренных обструктивных нарушений.

Таблица 2

Средние значения показателей комплексного исследования ФВД в изученной выборке пациентов, $M \pm m$

Table 2

Average values of lung function parameters in the study patients, $M \pm m$

ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	СОС _{25-75%}	ОЕЛ	ООЛ	РО _{выд.}	Е _{вд.}	DL _{CO}	Константа Крога
101,4 ± 19,0	97,9 ± 19,0	93,3 ± 18,5	74,6 ± 9,7	79,1 ± 5,5	78,3 ± 24,4	96,0 ± 17,3	88,3 ± 24,3	78,6 ± 36,7	110,5 ± 26,7	83,4 ± 17,3	105,8 ± 14,7

ООЛ оказался сниженным у 22 (48,9 %) пациентов, у 5 из которых выявлен рестриктивный тип нарушения ВФЛ. У 15 пациентов снижение ООЛ сопровождалось снижением его отношения к ОЕЛ. У 7 пациентов на фоне нормальных спирометрических показателей и статических легочных объемов отмечалось изолированное снижение ООЛ. Как известно, снижение ООЛ иногда является единственным физиологическим отклонением вентиляционно-газообменной функции у пациентов с заболеваниями грудной клетки, СОД, застойной сердечной недостаточностью, инфекционными заболеваниями [15].

Исследование ДСЛ. По результатам исследования показатель DL_{CO} оказался сниженным у 20 (44,4 %) пациентов. При этом у 18 обследованных диагностировано нарушение ДСЛ легкой степени. У 1 (2,2 %) больного с нарушением ВФЛ по смешанному типу выявлено нарушение ДСЛ умеренной степени и у 1 (2,2 %) – тяжелая степень нарушения ДСЛ (клинически при этом наблюдалось течение СОД III стадии). Необходимо отметить, что у всех пациентов с рестриктивным типом нарушения ВФЛ отмечалось снижение показателя DL_{CO}.

В клинической практике также представляет интерес оценка отношения DL_{CO} / V_A (константа Крога) [14]. С помощью данного показателя возможно уточнить патофизиологию нарушений функции легких. Одновременное снижение показателей DL_{CO} и DL_{CO} / V_A происходит в случае утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны, что характерно, в частности для фиброзных изменений различной этиологии. У 19 обследованных (из 20 со сниженным показателем DL_{CO} отношение DL_{CO} / V_A оставалось в норме, что свидетельствует об уменьшении объема альвеолярной вентиляции, уменьшении площади активно участвующей в дыхании легочной ткани, и вероятнее всего, обусловлено выключением отдельных участков легкого из процесса газообмена в результате воспаления.

Обращает на себя внимание, что из больных ($n = 30$) с нормальными показателями спирометрии у 21 (70 %) при углубленном функциональном обследовании было выявлено снижение либо ОЕЛ и DL_{CO} (13,3 %) (рестриктивный тип нарушения легочной вентиляции), либо снижение DL_{CO} и ООЛ (20 %), либо изолированное снижение ООЛ (23,4 %), либо изолированное снижение показателя DL_{CO} (13,3 %). Как уже упоминалось, снижение ДСЛ может являться ранним маркером газообменных нарушений даже при I стадии СОД [16].

Результаты описательной статистики перечисленных показателей комплексного исследования

ФВД представлены в табл. 2 в формате "среднее значение ± стандартное отклонение" ($M \pm m$).

При корреляционном анализе (вычисление коэффициента линейной корреляции Пирсона) выявлена сильная прямая корреляционная связь между ОЕЛ и показателем DL_{CO} ($r = 0,70$; $p < 0,001$), что позволяет судить о тесной причинно-следственной зависимости между этими показателями. Прямая корреляционная связь средней силы выявлена между показателями DL_{CO} и ЖЕЛ ($r = 0,64$; $p < 0,001$), DL_{CO} и ФЖЕЛ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), DL_{CO} и Е_{вд.} ($r = 0,55$; $p < 0,001$), DL_{CO} и ОФВ₁ ($r = 0,63$; $p < 0,001$), DL_{CO} и ООЛ ($r = 0,42$; $p = 0,004$).

Не установлено взаимосвязи между DL_{CO} и РО_{выд.} ($r = 0,16$; $p = 0,282$), DL_{CO} и СОС_{25-75%} ($r = 0,22$; $p = 0,150$). Таким образом, ДСЛ в значительной степени зависит от величин легочных объемов: в большей степени – от ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и в меньшей – от ООЛ.

Заключение

По результатам исследования установлено, что у 30 (66,7 %) больных СОД из числа военнослужащих (составивших большинство обследованных) отмечаются нормальные показатели форсированной спирометрии. Однако при дополнении стандартной скрининговой спирометрии методами бодиплетизмографии и оценке ДСЛ у 70 % больных данной категории выявлены нарушения ВФЛ: по рестриктивному типу (у 13,3 %), снижение ДСЛ легкой степени выраженности (у 33,3 %) и изолированное снижение ООЛ (у 23,3 %). При подобных вентиляционно-газообменных нарушениях у пациентов с СОД требуется более частый динамический контроль показателей ФВД (1 раз в 2–3 мес.) в связи с возможным их прогрессированием и развитием значимой дыхательной недостаточности.

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баранова О.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Федеральные согласительные клинические рекомендации. М.: PPO; 2014. Доступно: http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis_2014_ok.docx
2. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society / European Respiratory Society / World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (2): 149–173.
3. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокосов И.В., Чернов С.А. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре. Предварительные итоги. *Военно-медицинский журнал.* 2012; 9: 35–41.

4. Приймак А.А., Евфимьевский В.П., Богородская Е.М., Свиридова С.А. Функциональная диагностика при саркоидозе органов дыхания *Туберкулез и экология*. 1996; 3: 12–14.
5. Богородская Е.М., Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Фомина Т.А. Два варианта нарушения механики дыхания у больных саркоидозом легких III стадии. В кн.: Сборник тезисов XI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. Реферат № XLIII.I. с. 225.
6. Евфимьевский В.П., Романов В.В., Нефедов И.Б. Клиническое применение результатов исследования механики дыхания у больных саркоидозом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1982; 4: 38–40.
7. Sharma S.K., Mohan A., Guleria J.S. Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis. *J. Assoc. Physicians India*. 2001; 49: 697–704.
8. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. М.: *Медицина*; 1974. 406–430.
9. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
10. Кваньер Ф., Таммелинг Дж., Коутс Дж. и др. Стандартизация легочных функциональных тестов. Отчет рабочей группы "Стандартизация тестов исследования легочной функции" Европейского сообщества стали и угля. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Перевод под ред. А.Г.Чучалина. *Пульмонология*: прил.; 1993.
11. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
13. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: *Медицина*; 1980. 21–36.
14. Чучалин А.Г., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство М.: *Атмосфера*; 2009. 84–104.
15. Owens M.W., Kinasewitz G.T., Anderson W.M. Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1377–1380.
16. Cotes J.E., Chinn D.J., Miller M.R. Lung Function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. Massachusetts 02148-5020, USA: *Blackwell Publishing Ltd*; 2006. 560–592.
5. Bogorodskaya E.M., Evfim'evskiy V.P., Borisov S.E., Fomina T.A. Two types of respiratory mechanics disorders in patients with pulmonary sarcoidosis stage III. In: XI Russian National Congress on Respiratory Diseases. Abstract Book. Moscow; 2001. Abstr. XLIII.I. P. 225 (in Russian).
6. Evfim'evskiy V.P., Romanov V.V., Nefedov I.B. Clinical implementation of study results for respiratory mechanics in patients with pulmonary sarcoidosis. *Problemy tuberkuleza*. 1982; 4: 38–40 (in Russian).
7. Sharma S.K., Mohan A., Guleria J.S. Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis. *J. Physicians India*. 2001; 49: 697–704.
8. Krofton J., Douglas A. Respiratory Diseases. Moscow: *Meditsina*: 1974. 406–430 (in Russian).
9. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
10. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Standardization of Lung Function Tests. Report of Working Party, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Translated from English (edited by A.G.Chuchalin). *Pul'monologiya*: pril.; 1993 (in Russian).
11. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
13. Shik L.L., Kanaev N.N. (eds). Handbook on Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: *Meditsina*; 1980. 21–36 (in Russian).
14. Chuchalin A.G. (ed). Functional Diagnosis in Pulmonology [Funktional'naya diagnostika v pul'monologii: Prakticheskoe rukovodstvo]. Moscow: Atmosfera; 2009: 84–104 (in Russian).
15. Owens M.W., Kinasewitz G.T., Anderson W.M. Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1377–1380.
16. Cotes J.E., Chinn D.J., Miller M.R. Lung Function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. Massachusetts 02148-5020, USA: *Blackwell Publishing Ltd*; 2006. 560–592.

Received September 19, 2014
UDC 616.2-002.28-072.7-057.36

Поступила 19.09.14
УДК 616.2-002.28-072.7-057.36

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Baranova O.P. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Federal Consensus Clinical Guidelines [Diagnostika i lechenie sarkoidoza. Federal'nye soglasitel'nye klinicheskie rekomendatsii]. Moscow: *RRO*; 2014. Available at: http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis_2014_ok.docx (in Russian).
2. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society / European Respiratory Society / World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (2): 149–173.
3. Zaytsev A.A., Antipushina D.N., Sivokozov I.V., Chernov S.A. Diagnosis and treatment of patients with sarcoidosis in a multidisciplinary military hospital. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 9: 35–41 (in Russian).
4. Priymak A.A., Evfim'evskiy V.P., Bogorodskaya E.M., Sviridova S.A. Functional diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Tuberkulez i ekologiya*. 1996; 3: 12–14 (in Russian).

Информация об авторах

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., зав. отделением функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru
 Антипушина Диана Николаевна – старший ординатор пульмонологического отделения ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-53-20; e-mail: antipushina@mail.ru
 Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., начальник пульмонологического отделения ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaycev@yandex.ru

Author information

Savushkina Olga Igorevna, PhD in Biology, Head of Department of Lung Function, Center of Functional Diagnostic Investigations, Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru
 Antipushina Diana Nikolaevna, Chief resident of Pulmonology Department, Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: (499) 263-53-20; e-mail: antipushina@mail.ru
 Zaytsev Andrey Alekseevich, MD, Head of Pulmonology Department, Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaycev@yandex.ru