

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

на правах рукописи

Игнатъева Елена Александровна

**ВОЗМОЖНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕ-
ЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Перельман Юлий Михайлович, член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Благовещенск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Современные представления о проблемах саркоидоза органов дыхания.....	12
1.2. Нарушения вентиляционной функции легких при саркоидозе.....	18
1.3. Возможности компьютерной томографии в диагностике саркоидоза...	21
1.4. Подходы к терапии саркоидоза.....	29
1.5. Факторы неблагоприятного прогноза и осложнения.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн клинического исследования.....	36
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Общеклинические методы. Анкетирование.....	38
2.2.2. Исследование вентиляционной функции легких.....	40
2.2.3. Компьютерная томография с трехмерной денситоволюметрией.....	45
3. Общая характеристика обследованного контингента.....	50
4. Методика статистической обработки полученных результатов.....	58
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	61
3.1. Разработка границ нормы и критериев отклонения от нормы параметров КТ-денситоволюметрии.....	61
3.2. Количественная оценка и определение степени тяжести структурно-функциональных изменений у больных саркоидозом органов дыхания.....	63
3.3. Показатели КТ-денситоволюметрии и функциональных легочных тестов у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от стадии заболевания.....	70
3.4. Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии и функциональных легочных тестов у больных саркоидозом органов дыхания при различных типах стратификации.....	80

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	96
4.1. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания.....	96
4.2. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от стадии заболевания.....	107
4.3. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов.....	114
4.4. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от вида терапии.....	121
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ.....	134
5.1. Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания в зависимости от динамики рентгенологической картины.....	134
5.2. Возможности КТ-денситоволюметрии в прогнозировании прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания.....	143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	154
ВЫВОДЫ.....	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	170
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172
Приложение 1.....	190
Приложение 2.....	192

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Саркоидоз - широко распространенное во всем мире и сложное для изучения заболевание в связи с его высокой фенотипической гетерогенностью [4]. Наиболее часто он поражает молодых людей и лиц среднего возраста обоих полов [9,155,159], приблизительно в 30% случаев затрагивает пациентов пожилого возраста [43,68,82], но редко встречается у детей [131]. Хорошо известно, что заболеваемость саркоидозом широко варьирует в зависимости от географической локализации, расовой принадлежности и возраста пациентов [8,98]. Изучение эпидемиологии саркоидоза в Российской Федерации остается предметом отдельных инициативных исследований [3,7]. Однако, несмотря на локализованность проведенных исследований, наблюдается общая тенденция к росту числа больных с разными формами саркоидоза во всех регионах России [7]. Это связано как с истинным увеличением числа болеющих саркоидозом, так и возможностью использования современных методов диагностики, позволяющих верифицировать болезнь на более раннем сроке с активным ее выявлением.

Поскольку на сегодняшний день все еще не определены биомаркеры [52,78], которые с высокой точностью позволяют распознать заболевание, оценивать динамику от проводимой терапии, прогнозировать течение и исход, саркоидоз остается диагнозом исключения, требует сопоставления клинических, рентгенологических и гистологических признаков гранулематозного воспаления в очагах заболевания [74]. Ведущая и определяющая роль в диагностике саркоидоза органов дыхания на сегодняшний день принадлежит имидж-диагностике [51,75]. Наиболее чувствительным из существующих на сегодня лучевых методов диагностики внутригрудного саркоидоза является компьютерная томография (КТ) высокого разрешения [118], которая дает возможность специалисту идентифицировать и сопоставлять возможные сочетания характерных для саркоидоза рентгенологических паттернов, что поз-

воляет значимо сократить дифференциальный ряд морфологически сходных с саркоидозом заболеваний и вынести корректное заключение [110]. Оценка результатов КТ-исследований в динамике наилучшим образом позволяет анализировать и контролировать течение болезни в ответ на проводимое лечение [69]. Сложности в интерпретации результатов КТ-исследований возникают на этапе формулировки рентгенологического заключения, так как на сегодняшний день нет четких критериев, классифицирующих саркоидоз органов дыхания (СОД) на основании данных компьютерной томографии [114].

Многочисленные классификации саркоидоза, созданные на разных этапах формирования этиопатогенетических концепций саркоидоза, опирались на принцип стадийности патологического процесса [185]. В последние годы отечественными и зарубежными исследователями все чаще поднимается вопрос о модернизации существующей классификации [12,27,71], так как на современном этапе принцип стадийности в классификации саркоидоза уже не соответствует реалиям современной клиники [12]. Разработка рентгенологической компьютерно-томографической классификации представляется актуальной задачей.

Интерпретация характера патологических нарушений в легких больных СОД, динамика изменений в ответ на терапию, основанная на визуальном анализе результатов КТ, может не совпадать у специалистов лучевой диагностики. Следовательно, существует необходимость в разработке методики обработки цифровых данных, которые позволят качественные описательные характеристики существующего патологического процесса в легких перевести в точные количественные показатели, стандартизовать подходы постановки КТ диагноза и использовать в прогностическом алгоритме.

В связи с тем, что частота встречаемости рецидивирующего и прогрессирующего течения саркоидоза неуклонно растет [36,79,155], а многообразие клинических вариантов заболевания затрудняет выделение значимых для прогноза факторов [50,134,158], отсутствуют общепринятые критерии тяжести функциональных и структурных нарушений при саркоидозе – разработка

прогностического алгоритма оценки течения саркоидоза [33], с учетом функциональных, клинических и рентгенологических параметров, представляется актуальной задачей. Следует отметить, что только комплексное клиничко-функциональное и рентгеновское исследование позволяет существенно повысить диагностическую ценность каждого из методов и эффективно повлиять на достоверность диагноза. Однако, научных данных по информативности комплексного использования данных методов в прогнозировании течения саркоидоза недостаточно.

Цель исследования

Изучить возможности комплексного функционально-рентгенологического исследования в диагностике структурных и функциональных изменений легких у больных саркоидозом органов дыхания, на основе полученных результатов разработать критерии оценки тяжести патологического процесса и прогностическую модель течения заболевания.

Задачи исследования

1. Разработать технологию количественной оценки структурно-функциональных изменений при СОД на основании данных компьютерно-томографической денситоволюметрии.
2. Изучить взаимосвязь и выявить общие закономерности функциональной и рентгенологической симптоматики у больных СОД в зависимости от стадии заболевания и типа сочетания рентгенологических паттернов.
3. Определить возможности функционально-рентгенологических методов исследования в оценке годичной динамики структурно-функциональных изменений у больных СОД.
4. Разработать способы прогнозирования течения СОД и эффективности различных видов терапии с использованием клинических, функциональных и рентгенологических методов диагностики.

Научная новизна

Новизна исследования состоит в применении комплексного подхода к диагностике структурно-функциональных нарушений у больных СОД, вклю-

чающего в себя методы функциональной диагностики и компьютерной томографии с применением разработанной новой технологии количественной оценки цифровых данных – двухэтапной инспираторно-экспираторной КТ-денситоволюметрии в трех плотностных диапазонах согласно определенным границам нормы и критериям отклонения от нормы разработанных параметров.

Предложен новый подход к стратификации пациентов с СОД на основании сочетания рентгенологических паттернов.

Впервые показана годовая динамика параметров КТ-денситоволюметрии и данных функциональных методов исследования у больных СОД в зависимости от стадии, сочетания рентгенологических паттернов и вида терапии, и установлено, что разработанные количественные параметры информативны в оценке рентгенологической динамики, способны выявить изменения, не идентифицируемые при визуальной оценке КТ-изображений.

Получены новые данные о влиянии уровня приверженности к лекарственной терапии на динамику течения СОД, выявлена взаимосвязь приверженности к лечению с проходимостью дыхательных путей.

Существенная новизна исследования заключается в разработке нового подхода к прогнозированию течения СОД с использованием параметров спирометрии и КТ-денситоволюметрии; и эффективности терапии с использованием параметров спирометрии и приверженности лекарственной терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основе трехмерной реконструкции и волюметрии в плотностных диапазонах по данным мультиспиральной компьютерной томографии разработана и внедрена в практику технология количественной оценки структурно-функциональных изменений в легких и определены границы нормы и критерии отклонения от нормы параметров КТ-денситоволюметрии, позволяющие классифицировать патологические изменения по степени тяжести.

Предложен новый подход к стратификации пациентов с СОД, который

может быть использован в качестве КТ классификации с определением типа поражения (А, В, С, D, E) в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов.

На основе математического моделирования разработан способ прогнозирования клинического течения СОД с использованием в качестве предикторов показателей спирометрии и КТ-денситоволюметрии легких, результаты которого выявляют необходимость своевременного пересмотра программ ведения больных саркоидозом («Способ прогнозирования прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания» (пат. №2788810 РФ, 24.01.2023). Зарегистрированы базы данных «Функция внешнего дыхания у больных саркоидозом легких» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022623587 от 21.12.2022); «Количественные показатели компьютерно-томографической денситоволюметрии у больных саркоидозом органов дыхания» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022623414 от 13.12.2022).

Разработана дискриминантная модель прогнозирования эффективности лечения глюкокортикостероидами (ГКС) больных СОД с использованием показателей приверженности к лекарственной терапии и спирометрии.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы применяются на клинической базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД), акт внедрения от 05.05.2023. Технология «Оценка структурно-функциональных изменений легких методом компьютерно-томографической денситоволюметрии» внедрена в практику центра лучевой диагностики ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер» (акт внедрения от 10.05.2023), рентгенологическое отделение ГАУЗ АО «Амурский областной противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 10.05.2023).

Методология и методы исследования

Объектом исследования были выбраны больные саркоидозом органов

дыхания (n=101), находившиеся под наблюдением в период с 2020 по 2022 гг., проходившие регулярное обследование и получавшие лечение в Клинике ДНЦ ФПД.

Методологией исследования предусматривалось анкетирование больных с применением разработанной скрининг анкеты и специализированных опросников, использование широкого спектра функциональных методов исследования, компьютерной томографии легких с постпроцессингом и построением трехмерных моделей на основе денситоволюметрии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная новая технология двухэтапной инспираторно-экспираторной КТ-денситоволюметрии в трех плотностных диапазонах (от -850 Hounsfield unit (единица Хаунсфильда – HU) и ниже; от -850 HU до -650 HU; от -650 HU до 0 HU) обеспечивает диагностику структурных и функциональных нарушений у больных СОД.

2. Установленные границы нормы и критерии отклонения от нормы параметров КТ-денситоволюметрии позволяют классифицировать структурно-функциональные изменения легких по степеням тяжести.

3. Стратификация по типу сочетания рентгенологических паттернов обладает большей клинической значимостью в сравнении с рентгенологической классификацией СОД по стадиям.

4. Показатели КТ-денситоволюметрии более информативны в оценке динамики структурно-функциональных изменений легких при СОД по сравнению с методами функциональной диагностики.

5. Разработанные математические модели с использованием в качестве предикторов параметров КТ-денситоволюметрии, функции внешнего дыхания и приверженности к лекарственной терапии позволяют прогнозировать прогрессирующее течение СОД и эффективность терапии глюкокортикостероидами.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы определяется критериями включе-

ния и исключения пациентов, количеством исследуемых пациентов, репрезентативностью выборки, наличием групп сравнения, объемом выполненного исследования, структурой методологии в соответствии с поставленными задачами, а также использованием в работе современных адекватных поставленным задачам инструментальных методов исследования с соблюдением международных регламентирующих стандартов. Полученные данные подвергнуты статистическому анализу с использованием программы обработки информации «Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека» [35]. Оригинальность и достоверность полученных результатов подтверждена свидетельствами о регистрации объектов интеллектуальной собственности и публикациями в рецензируемых изданиях.

Материалы диссертации представлены в виде устных докладов и публикаций на IX и X Съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2021, 2023); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы лучевой диагностики поражения легких и последующих осложнений при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Современные методы рентгенологии в диагностике других заболеваний» (Благовещенск, 2021); научной конференции «Молодые ученые – науке», посвященной Дню российской науки и 300-летию РАН (Благовещенск, 2022); конференции «Системный анализ в медицине» (Благовещенск, 2022), II научно-практической межрегиональной конференции терапевтов Амурской области (Благовещенск, 2022); межрегиональной научно-практической конференции «Стратегия развития лучевой диагностики в амурской области» (Благовещенск, 2023).

Публикации результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, из которых 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степе-

ней, 2 статьи, индексируемые в базе Web of Science. Получены свидетельства о государственной регистрации объектов интеллектуальной собственности (1 патент, 2 базы данных).

Личный вклад автора

Автор самостоятельно разработала дизайн исследования, скрининговый опросник, непосредственно участвовала в организации и проведении всех этапов научного исследования. Автором лично проведен обзор литературы, отбор больных по критериям, анкетирование пациентов с последующим анализом результатов, получено информированное согласие больных на исследование, составлена тематическая карта больного, выполнен анализ медицинской документации, лучевых и функциональных методов исследования, статистическая обработка полученных данных. Основные результаты исследования опубликованы в открытой печати и представлены в докладах на научных конференциях. Доля участия автора в сборе материала - 95%, в анализе полученных данных - 100%.

Объем и структура работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка основных сокращений и литературных источников, приложений. Текст диссертации изложен на 193 страницах машинописного текста, содержит 62 таблицы и 20 рисунков. Список использованной для написания диссертации литературы содержит 185 источников, в том числе 39 отечественных и 146 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Саркоидоз. Современные представления о проблемах заболевания

Определение. Эпидемиология. Сложности этиопатогенеза

На сегодняшний день саркоидоз – это фенотипически гетерогенное мультисистемное доброкачественное воспалительное заболевание неизвестной этиологии [63], главной отличительной морфологической особенностью которого является образование неказеозных эпителиоидноклеточных гранулам [61], скопления макрофагов, эпителиоидных клеток, мононуклеарных клеток и $CD4^+$ Т-клеток с небольшим количеством $CD8^+$ Т-клеток в периферической зоне в одном или нескольких органах [39,61,63,108].

Саркоидоз широко распространен во всем мире [83]. Ежегодная заболеваемость саркоидозом среди взрослого населения значительно варьируется в зависимости от этнических групп [83]. Болезни подвержены лица, проживающие в скандинавских странах, а также афроамериканцы, последние, как правило, страдают более тяжелым течением болезни [120]. Среди латиноамериканцев и азиатов, напротив, саркоидоз встречается реже [43,98]. Эпидемиологические данные о саркоидозе разнообразны, чаще заболевание регистрируется в государствах с высоким уровнем развития системы здравоохранения [82]. В России заболеваемость саркоидозом на уровне 3-4 случая на 100 000 населения в год. Распространенность варьирует от 5,8 до 47 на 100 000 [7].

Точную годовую заболеваемость этим гранулематозом определить не представляется возможным в связи с разными подходами к его диагностике, вариабельности методов выявления, низкой чувствительности и специфичности ряда диагностических тестов [138]. Кроме того, определенный процент случаев остается недиагностированным при бессимптомном течении болезни в отсутствие целенаправленного рентгенографического скрининга [54,138].

В большинстве исследований отмечается, что саркоидоз чаще встреча-

ется среди лиц женского пола [31]. Пик заболеваемости в основном приходится на самый работоспособный возраст, у мужчин это 20–30 лет, у женщин же существуют два пика: первый – в 20–30 лет, второй – после 50 лет [4]. Саркоидоз чрезвычайно редко развивается в возрасте до 18 лет, с частотой 0,6–1/100 000 [131].

Несмотря на многолетний опыт изучения, уверенно говорить о причинах возникновения саркоидоза до настоящего времени не представляется возможным [26]. Патогенез заболевания также остается недостаточно изученным [68]. Считается, что саркоидоз является результатом сложного взаимодействия между организмом и генетическими [85,167], экологическими [108,150], инфекционными факторами [101,113], ведущими к аберрантному иммунному ответу [90,103], что в некотором роде объясняет неоднородность заболеваемости и тяжести течения болезни среди разных этнических групп [4,55].

Клинические проявления, особенности течения заболевания

Практически все органы и ткани человеческого организма могут быть поражены при саркоидозе, но в 90% случаев патологический процесс развивается в паренхиме легких и/или внутригрудных лимфатических узлах [24,47,133,152]. Первоначально предположение о наличии саркоидоза у пациента обычно возникает на основании результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки [34], чаще флюорографии, во время прохождения медицинских осмотров, диспансеризации или диспансерного наблюдения по поводу другого заболевания. Наиболее характерными рентгенологическими находками являются увеличение внутригрудных лимфатических узлов, легочная диссеминация или их сочетание [34].

Клинические проявления саркоидоза и степень их выраженности весьма разнообразны [6]. Симптоматика саркоидоза зависит от пола, возраста, этнической принадлежности, органа поражения и типа начала заболевания [157]. Начало может быть острым, подострым или хроническим. Предполагается, что в основе этих разнообразных проявлений лежат разные иммуноло-

гические особенности [182]. С точки зрения клинического развития и исходов саркоидоз можно разделить на острый (≤ 2 лет) и хронический (≥ 2 лет) [28]. Типичное сочетание симптомов с острым началом, таких как лихорадка, узловатая эритема и артрит, сопровождающиеся двусторонней внутригрудной лимфаденопатией на рентгенограмме грудной клетки, определяется как синдром Лефгрена [77,141]. Быстрое начало острого заболевания обычно связано со спонтанным разрешением и хорошим прогнозом [72]. Синдром Хеерфордта-Вальденстрема [97] – еще одна редкая форма саркоидоза с острым проявлением и типичными признаками и симптомами, такими как паротит, лицевой паралич, передний увеит и лихорадка. Неострая форма, или саркоидоз без синдрома Лефгрена, намного более гетерогенна и представлена широким спектром неспецифических симптомов и незаметным подострым началом [6].

Среди клинических проявлений СОД преобладают малопродуктивный кашель, слабо выраженная одышка, слабость, утомляемость, ночная потливость и потеря веса [61]. До 50–70% пациентов предъявляют жалобы на усталость и ухудшение качества жизни [61]. В 50% случаев заболевание может протекать бессимптомно [24].

Диагноз саркоидоза легких устанавливается на основании клинических симптомов, рентгенологических, лабораторных изменений, а также на результатах гистологического исследования [28,47,76]. Исключениями из гистопатологических требований являются легочный саркоидоз I стадии, для которого наличие двусторонней внутригрудной лимфаденопатии обычно считается достаточным для диагностики после исключения других возможных причин, и синдром Лефгрена [28]. Образование гранулем может протекать бессимптомно или, наоборот, вызывать серьезную или опасную для жизни дисфункцию органов, приводящую к множественным и разнообразным симптомам, ухудшающим физическое и психосоциальное состояние пациентов из-за прямых воздействий патогенетических факторов болезни или неблагоприятных побочных эффектов от лечения [61,100,126].

Течение саркоидоза, как правило, непредсказуемо [151]. Более чем в половине случаев заболевание проходит спонтанно в среднем в течение 2 лет [130,148]. По истечении пяти лет болезни выздоровление гораздо менее вероятно [115]. Затяжное многолетнее течение болезни отмечается примерно у 40% больных [33], при этом в 10-15% случаев формируется медленно прогрессирующий легочный фиброз, который может быть непосредственной причиной летального исхода [96]. Течение саркоидоза может быть волнообразным с периодами повышения активности заболевания. Определению критериев активности саркоидоза посвящены многочисленные исследования [10].

Проблемы классификации

Многочисленные классификации саркоидоза, созданные на разных этапах формирования этиопатогенетических концепций саркоидоза, основывались на принципах стадийности патологического процесса [12], предполагая, что вовлечение внутригрудных лимфатических узлов в воспалительный процесс происходит первично, а далее присоединяется поражение легочной ткани с формированием необратимого фиброза, определяющего исход заболевания [34].

В 1958 г. К. Wurm [185] выделил 3 рентгенологические стадии внутригрудного саркоидоза: I стадия – увеличение внутригрудных лимфоузлов, II стадия – уменьшение их размеров и появление признаков поражения легочной паренхимы и III стадия – легочный фиброз [34]. Следует отметить, что данная классификация учитывала только рентгенологические легочные и медиастинальные изменения, не отражая при этом клинические аспекты не только легочного саркоидоза, но и внелегочных его локализаций [12].

J.G. Scadding [161] в 60-х годах прошлого века выделил 5 рентгенологических стадий внутригрудного саркоидоза: 0 стадия – отсутствие изменений на рентгенограмме, I стадия – двусторонняя лимфаденопатия корней легких с возможным увеличением паратрахеальных лимфоузлов, II стадия – двусторонняя лимфаденопатия корней легких с инфильтративными измене-

ниями легочной паренхимы, III стадия – инфильтративные изменения легочной паренхимы без лимфаденопатии корней легких, IV стадия – инфильтративные изменения легочной паренхимы с явными признаками легочного фиброза [32,34]. При этом частота 0 стадии составляла 8-16%, I стадии – от 25 до 65%, II стадии – 14-49%, III стадии – 10% и IV стадии – около 5% [161]. По данным J.G. Scadding, по мере возрастания рентгенологической стадии вероятность спонтанной ремиссии без лечения снижается, автор считал, что предложенная им классификация позволяет определять вероятность спонтанной регрессии при I и IV стадиях болезни, определить значимую разницу в прогнозе между стадиями II и III не представлялось возможным [18,27,114].

В 1999 году мировым медицинским сообществом был предложен единый документ Американского торакального общества (ATS), Европейского респираторного общества (ERS) и Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных нарушения (WASOG) [47], согласно которого саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий. Данный принцип классификации сохранился и до настоящего времени. В основу классификации были положены данные рентгенографии (обзорная рентгенограмма в задне-передней проекции) [114]. Но классический рентгенологический метод гораздо менее чувствителен в выявлении патологических очагов малого размера, к которым относятся саркоидные гранулемы, и не позволяет исключить поражение легочной ткани [32, 34].

В большинстве случаев, по данным гистологического исследования, в биоптатах легочной паренхимы при саркоидозе I стадии обнаруживаются неказеозные эпителиоидноклеточные гранулемы [114]. Несмотря на отсутствие увеличения размеров внутригрудных лимфатических узлов, не исключается их вовлеченность в патологический процесс [114]. В связи с этим выделение как I, так и 0 стадии оказывается весьма условным [32,34]. Необходимость введения 0 стадии объясняется важностью своевременной диагностики экстраторакального саркоидоза [114].

Были предприняты попытки создания комплексных клиничко-

рентгенологических классификаций с отражением локализации саркоидных изменений, их активности, прогноза спонтанной ремиссии, развития осложнений и формирования остаточных изменений. А.Г. Хоменко, А.В. Александра [38] рекомендовали отказаться от стадийности заболевания. Они отмечали, что может не происходить перехода одной стадии саркоидоза в другую, различные стадии грудного саркоидоза не имеют закономерных клинических различий, и не они определяют характер прогрессирования заболевания.

А.И. Шехтер и соавт. по разработанному алгоритму КТ органов грудной клетки с дополнительным сканированием в экспираторную фазу дыхания обследовали 167 больных саркоидозом [12]. В результате анализа полученных данных инспираторно-экспираторных КТ-исследований в сопоставлении с клинико-лабораторными и морфологическими данными авторы отказались от использования понятия стадийности торакального саркоидоза в своей практической работе. Ими выделены четыре варианта рентгенологических проявлений СОД: медиастинальный (внутригрудная аденопатия), диссеминированный (очаговый), паренхиматозный (инфильтративный), интерстициальный (ретикулярный) [12].

В последние годы все чаще поднимается вопрос о коррекции и необходимости изменений существующих классификаций саркоидоза [12]. С.А. Терпигорев и соавт. [27] подчеркивали трудности в создании единой классификации, которая бы отражала разнообразие клинических вариантов саркоидоза, радиологические изменения, универсальные критерии активности болезни и прогноза. Авторы разработали свой вариант классификации, в котором предложили отказаться от стадийности саркоидоза [27].

Таким образом, на современном этапе принцип стадийности в классификации саркоидоза уже не может удовлетворять реалиям современной клиники. Разработка рентгенологической компьютерно-томографической классификации, которая бы отражала распространенность и объем поражения органов дыхания с возможной прогностической оценкой вероятности саморазрешения представляется актуальной задачей.

1.2. Нарушения вентиляционной функции легких при саркоидозе

Нарушения функции внешнего дыхания при СОД неоднородны по локализации, выраженности и обратимости проявлений [11]. Саркоидоз классически считался рестриктивным заболеванием легких со сниженной диффузионной способностью, как самым ранним признаком поражения легких [127]. Вопреки этому мнению, D. Calaras et al. [181] методом спирометрии обнаружили рестриктивный тип нарушений только в 8% случаев, в то время как бодиплетизмографическое измерение выявило наличие рестрикции у 5% из этих больных. P.W. Boros et al. [104], A. Rasheed et al. [147] в своих исследованиях подтвердили, что рестрикция при саркоидозе – редкое явление. В работах R.P. Vaughman et al. [49] у значительной части больных саркоидозом наблюдался обструктивный синдром. Определение преобладающего типа функциональных нарушений имеет решающее значение для выбора тактики лечения.

Объяснением противоречивых данных могут быть различные способы определения и контрольные значения, используемые разными авторами. В исследовании O.P. Sharma et al. [165] обструкция, определяемая при $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ниже 75%, была обнаружена у 63% некурящих пациентов с саркоидозом. T. Nanda et al. [60] показали, что $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 80\%$ встречалось в 53% случаев, а $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ – только у 14% больных. По данным польских исследователей, снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ниже 70%, как классический признак бронхообструкции, в исследованиях на больших выборках больных саркоидозом встречался редко – только в 6% случаев [59], по данным отечественных исследователей – в 22% [5]. M. Sharp et al. [99] определили, что из 602 человек с саркоидозом у 93% (562) было выявлено поражение легких, 64% (385) из них были женщинами. У 56% больных, имеющих структурные нарушения легких, определялись нарушения функции внешнего дыхания, из них по рестриктивному типу в 47% случаев, по обструктивному типу в 22% случаев, у 16% больных был выявлен смешанный тип нарушения

легочной функции; изолированное снижение диффузионной способности легких было выявлено у 15% больных. Рестриктивные нарушения чаще встречались среди афроамериканцев (41%), в то время как отсутствие поражения легких было наиболее распространенным среди белых людей (66%) ($p < 0,001$). У мужчин чаще встречался обструктивный тип (19%) по сравнению с женщинами (9%), а у женщин чаще выявлялась рестрикция (30%) по сравнению с мужчинами (21%). Аналогичные результаты были получены в исследовании O.N. Obi [128].

Вовлечение крупных дыхательных путей, определяемое ATS/ERS как снижение $ОФВ_1$ [164], в исследованиях D. Calaras et al. [181] было выявлено в 30% случаев. Поражение крупных дыхательных путей при саркоидозе, вероятно, возникает вследствие хронического гранулематозного воспаления и внешней компрессии массивной лимфаденопатией. Более заметным функциональным нарушением в исследуемой группе, по мнению D. Calaras et al. [181], являлось ограничение воздушного потока в нижних дыхательных путях. Об обструктивных нарушениях на уровне дистальных бронхов свидетельствовало снижение $СОС_{25-75}$ почти у половины обследованных (48%). Хотя часто считается, что этот параметр имеет ограниченное применение из-за его широкой изменчивости, полученные данные были подтверждены плевтизмографическими измерениями (ООЛ/ОЕЛ) с аналогичными результатами [181]. Эти данные свидетельствуют о значимости эндобронхиального гранулематозного воспаления в формировании обструктивного синдрома при саркоидозе, что очень важно, так как обструкция дыхательных путей может быть полностью или частично устранена при лечении стероидами, что облегчает клиническую симптоматику заболевания [181].

По данным D. Calaras et al. [181], смешанные нарушения вентиляционной функции были обнаружены только в 3 (2,1%) случаях. В исследовании V. Kouranos et al. [121] распространенность смешанного типа нарушения функции дыхания составила 10% во всей когорте, увеличиваясь до 26% у пациентов с обструкцией дыхательных путей. По сравнению с изолированной об-

струкцией дыхательных путей, смешанные дефекты были связаны с более низкой диффузионной способностью легких, более высокой распространенностью IV рентгенографической стадии заболевания и более высокой смертностью [121].

На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что по мере прогрессирования заболевания преобладающим становится рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции, при этом с ранних стадий болезни имеют место обструктивные нарушения, преимущественно затрагивающие мелкие дыхательные пути, а в терминальной стадии заболевания обструктивные нарушения сосуществуют с рестриктивными нарушениями, составляя смешанный тип дисфункции легких.

Нарушения диффузионной способности легких входят в число функциональных параметров, которые обычно снижены у пациентов с саркоидозом, что предполагает измененный интерстиций легкого [181]. В исследовании D. Calaras et al. [181] снижение диффузионной емкости легких по CO (DLCO) выявлено в 69% случаев. По мнению исследователей, это может быть связано как с гранулематозным альвеолитом, так и с поражением мелких дыхательных путей, которые препятствуют альвеолярному газообмену [181]. Легочная гипертензия, вызванная саркоидозом, у пациентов в данном исследовании, по-видимому, не играла существенной роли в нарушениях диффузионной способности легких, так как ее частота в исследуемой группе низкая.

В обзоре M.Y. Shino et al. [154] описывают частоту случаев легочной гипертензии, связанной с саркоидозом, в диапазоне 6-74%. По мнению D. Calaras et al. [181], объемы легких имеют тенденцию к снижению по мере прогрессирования заболевания. Но H. Nunes et al. [102] считают корреляцию между рентгенологической стадией и функцией легких недостаточно убедительной, так как в отдельных случаях трудно предсказать функциональное состояние пациента по рентгенограмме. Существует широкий спектр функциональных нарушений даже у больных с I стадией заболевания, при которой по определению легочная паренхима интактна [181]. По результатам ис-

следования D. Calaras et al. [181], мелкие дыхательные пути были поражены в 30% случаев, а снижение DLCO было выявлено более чем у половины лиц с рентгенологической стадией I – в 66% случаев. При трансбронхиальной биопсии были обнаружены гранулемы на стенках бронхов у этих пациентов.

Исследования с применением бронхопровокационных и бронхолитических проб выявляют у больных СОД признаки бронхоспаза, причиной которого является гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов [155]. При СОД возникают частично обратимые нарушения проходимости воздушного потока, преимущественно на уровне мелких бронхов [111].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о патогенетическом влиянии гранулематозного воспаления на изменение воздухонаполненности и диффузионной способности легких. Доминирующим синдромом нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с СОД является обструкция, которая поражает всю длину бронхиального дерева, вызывая широкий спектр нарушений дыхательных путей и изменение диффузии газа. Эти функциональные нарушения преобладают с ранних стадий заболевания и имеют тенденцию сосуществовать с рестриктивными нарушениями по мере прогрессирования заболевания.

1.3. Возможности компьютерной томографии в диагностике саркоидоза

В настоящее время определяющую роль в диагностике саркоидоза играют методы медицинской визуализации, включая как традиционные рентгенологические методики (скрининговая флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях), так и компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы, ультразвуковое исследование (УЗИ), в том числе эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов [28]. Более чем в 90% случаев обычная рентгенография грудной клетки является первым исследованием, позволяющим установить или заподозрить саркоидоз. Для 30-60%

пациентов выявленные признаки являются случайной находкой [121,137]. На сегодняшний день ведущая роль в диагностике саркоидоза принадлежит КТ с широким спектром постпроцессинговой обработки данных [58].

Наиболее характерным признаком СОД является увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней легких (в 50-80% случаев) [30]. Изолированное увеличение паратрахеальных или субкаринальных лимфатических узлов является исключительным [75]. Лимфатические узлы имеют однородную структуру, шаровидную или овоидную форму. Их размеры варьируют от минимальных до массивных [17] и имеют тенденцию быть наибольшими при первичном обращении. В большинстве случаев они полностью регрессируют в течение 2 лет [159]. Лимфаденопатия обратима в 90% случаев [69]. Значительное увеличение размеров лимфатических узлов может привести к внешней компрессии бронхов, что приводит к появлению в легких участков гиповентиляции и ателектазов [110]. При хроническом течении саркоидоза с анамнезом заболевания более 10 лет в 20% случаев наблюдается кальцификация структуры лимфатических узлов [17]. Кальцинаты представляют собой множественные двусторонние включения неправильной формы и высокой плотности [17]. Характерной для саркоидоза находкой является кальцификация лимфатических узлов с рисунком в виде «сахарной пудры» [69]. Чувствительность КТ в оценке внутригрудной лимфаденопатии достигает 94% [118]. Отличительными признаками, характерными для саркоидоза, являются количественное преимущество увеличенных лимфатических узлов и размер более 20 мм в диаметре по короткой оси [102]. Увеличение размеров лимфатических узлов средостения без признаков двухсторонней лимфаденопатии корней легких подвергает сомнению диагноз саркоидоза [2].

Патологические изменения легочной паренхимы при саркоидозе характеризуются многообразными рентгенологическими симптомами, которые встречаются и при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких [2]. Спиральная КТ высокого разрешения при толщине срезов 0,6–1,25

мм позволяет выполнять мультипланарные реконструкции с использованием методов постобработки [17]: проекции максимальной интенсивности улучшают обнаружение и анализ распределения микроочаговых структур, проекции минимальной интенсивности улучшают обнаружение участков повышенной и пониженной плотности. Дополнительное сканирование в конце выдоха информативно для выявления «воздушных ловушек», возникающих вследствие задержки воздуха в легких в связи с поражением мелких дыхательных путей из-за образования гранулем [18]. Детально визуализировать лимфаденопатию позволяет КТ-исследование на фоне введения контрастных веществ [17]. Использование мультиспиральной КТ позволяет наиболее точно охарактеризовать локализацию и распространенность изменений легочной паренхимы по отношению к структурам вторичной легочной долики [69].

Диагностическая значимость КТ существенно повышается при выявлении атипичных [48] рентгенологических проявлений саркоидоза. Данные КТ-исследований в динамике позволяют лучше контролировать течение болезни и результат проводимой терапии [69].

При КТ-диагностике выделяют следующие основные паттерны изменений легочной ткани при саркоидозе [32,34,48]: узелки (включая локальные плевральные утолщения); утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция; паренхиматозные тяжи; зоны консолидации и «матового стекла»; линейные или ретикулярные затемнения (утолщение и уплотнение междольковых септ, структур внутридолькового интерстиция и несептальные линейные затемнения без четкой топографической характеристики); бронхоэктазы, «сотовое легкое» и другие типы кистозных изменений (отдельные кисты, буллы); локальная эмфизема и нарушение легочной архитектоники [153,160,178,180].

Узелки, обнаруживаемые у 80-100% больных, относятся к наиболее частым рентгенологическим проявлениям саркоидоза легких [156]. Они могут быть единственным проявлением поражения легочной паренхимы у трети больных саркоидозом [54]. Как правило, размеры узелков небольшие – от 1

до 10 мм в диаметре, с плохо очерченными контурами [69]. Для обнаружения, уточнения топографии микроузелков эффективно использование при постпроцессинге проекции максимальной интенсивности [18]. Встречаются очаги большого диаметра – фокусы – от 10 до 30 мм, имеющие чаще всего неровный контур [2]. Морфологически узелки представляют собой скопления гранулем в легочном интерстиции [5] с распределением вдоль путей лимфатического оттока [69], обычно располагаются неравномерно, с тенденцией к локализации в центральной интерстиции, визуализируются, в основном, субплеврально вокруг бронхососудистых пучков и по ходу междольковых септ, имея вид четкообразных утолщений [69]. Узелки могут быть окружены участком малоинтенсивного затемнения - «хало», изменения также могут сопровождаться образованием полостей [16]. Полостные поражения при саркоидозе встречаются с частотой от 3,4% до 6,8%, возникая, как полагают, вследствие ишемического некроза или ангиита [16]. Условно выделяют 2 формы полостных изменений при СОД – первично-полостную и некротический саркоидный гранулематоз [16]. При саркоидозе IV стадии не исключается фиброзно-кистозная (тракционная) форма [16].

При СОД существует такое понятие, как «саркоидная галактика» [178], представляющее собой изменения в легочной ткани, когда округлой формы с неровными контурами очаги, размерами до 10-20 мм в диаметре, окружены менее интенсивными отдельными и сливающимися узелками меньшего диаметра. В 99% случаев данные изменения сопровождаются значительным увеличением размеров внутригрудных лимфатических узлов [178].

«Признак саркоидного кластера», впервые описанный Herraez Ortega [69], характеризуется группированием небольших точечных узелков, как правило, в периферических отделах легких.

Поражение легочного интерстиция при саркоидозе происходит по типу образования консолидаций – довольно больших по площади областей снижения пневматизации с неровными контурами, на фоне которых не прослеживается легочный рисунок [34], но хорошо различимы просветы бронхов

(симптом «воздушной бронхографии») [32,34]. Если дополнительно наблюдается уменьшение диаметра бронха, это свидетельствует об утолщении его стенки вследствие воспаления или сдавления перибронхиальным инфильтратом или увеличенным лимфатическим узлом [34]. Расширение же просвета бронхов на фоне консолидации свидетельствует о фиброзных перибронхиальных изменениях, нарушении эластических свойств легочной ткани [34].

При поражении легочной ткани увеличивается количество видимых при КТ междольковых перегородок вследствие неравномерного их утолщения (ретикулярный паттерн), что очень часто (в 89%) сопровождается узелковым паттерном интерстициальных изменений [32].

В 16-83% случаев при СОД встречаются изменения по типу «матового стекла» [32]. Морфологически они представляют скопление очень мелких гранул вокруг легочных сосудов малого диаметра, в межальвеолярных перегородках с сопутствующим их утолщением, что создает картину равномерного малоинтенсивного затемнения легочного интерстиция, на фоне которого прослеживается легочный рисунок [32]. Данный паттерн не всегда ассоциируется с морфологическими проявлениями альвеолита и может быть признаком фиброзных изменений [180]. Феномен «матового стекла» служит потенциально обратимым признаком структурных изменений в легких при коротком анамнезе заболевания и отсутствии явных рентгенологических признаков фиброза [69]. Зоны «матового стекла», консолидации и утолщение перибронховаскулярного интерстиция обычно эволюционируют в фиброзные изменения [18] разного типа: нарушения легочной архитектоники, комбинации паренхиматозных тяжей, «сотовое легкое», эмфизематозные изменения, тракционные бронхоэктазы [180]. В процесс фиброзирования не вовлекается альвеолярно-капиллярный барьер, следовательно оксигенация в легких не нарушается, что позволяет пациентам длительное время не отмечать ухудшения самочувствия [19]. КТ-признаками фиброзных изменений в легких при СОД считают: нарушение легочной архитектоники (смещение или выраженная деформация междольковых щелей и междольковых септ, выраженное

нарушение хода бронхососудистых пучков и ретракция корня кзади), образование паренхиматозных тяжей (грубые широкие линии длиной от 2 до 5 см, исходящие из толщи легочной паренхимы и имеющие связь с плеврой), тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, кистозные изменения (соответствующие «сотовому легкому», а также отдельные кисты и буллы) и парацитаротическая эмфизема [145,160]. В процессе развития легочного фиброза может значительно измениться ход бронхов с образованием стенозов в местах наибольшего искривления, что влечет формирование обтурационных ателектазов, чаще у пациентов старше 50 лет [160]. При фиброзирующем саркоидозе выделяют три основных рентгенологических паттерна [36]: расширение крупных бронхов в зонах фиброза (типичное проявление), «сотовое легкое» и стойкое «матовое стекло» (нетипичные варианты фиброзирования периферического интерстиция, более характерные для проявлений идиопатического легочного фиброза) [36]. Отсюда следует, что при СОД прогрессирование фиброзных изменений в основном происходит по типу нарушения архитектоники, образования больших безвоздушных участков, утолщения бронхососудистых пучков и междольковых перегородок [160]. В литературе [36] такая форма саркоидоза, выявляемая при КТ-диагностике, называется «фиброзной» или «фиброзирующей», является исходом саркоидоза у пациентов, не получивших своевременную терапию, либо результатом коморбидного течения СОД органов дыхания [36]. Выделять фиброзирующие варианты течения СОД клинически важно для определения лечебной тактики, так как эта группа больных нуждается, в том числе, в назначении антифибротической терапии [36].

По данным литературы, вовлечение в гранулематозный воспалительный процесс плевры при саркоидозе – редкое явление [21,29,153]. Саркоидоз плевры обычно проявляется утолщением плевры, небольшими плевральными узелками, плевральным выпотом (воспалительного, невоспалительного, геморрагического или хилезного характера) пневмотораксом, хилотораксом и/или гемотораксом [21]. Кальциноз плевры может быть последствием ге-

моррагического плеврита [21].

Компьютерная томография позволяет дифференцировать обратимые структурные изменения в легких от необратимых [19]. Узелки, перибронховаскулярные утолщения способны регрессировать спонтанно или в результате проводимой терапии, чаще обратимы частично, а такие изменения, как трансформация по типу «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы, буллы, фиброзные консолидации, считаются необратимыми [19].

Нарушения вентиляционной функции легких в виде изменений воздухонаполненности позволяет выявлять анализ аксиальных КТ-сканов [22]. При КТ-исследовании легких в конце выдоха степень выраженности изменений различна – от единичных «воздушных ловушек» [22], зон гиперинфляции, до массивной неравномерной мозаичной вентиляции, возникающей в следствии чередования в легочной паренхиме участков с различной воздухонаполненностью [143]. Выявление нарушений вентиляции по данным КТ основывается на оценке денситометрической плотности получаемых изображений [22,73]. Выделяется определенный денситометрический диапазон, и проводятся количественные измерения [22,73]. Диапазон, в котором проводятся денситометрические измерения воздухонаполненности, отличается у разных исследователей от -850 до -950 HU. Так, А.В. Ильин и соавт. [22] оптимальными денситометрическими границами для измерения воздухонаполненности легких приняли параметры от -850 HU и ниже. Н. Ohkubo et al. [124], исследуя плотность легких при интерстициальных пневмониях, денситометрический диапазон от -950 до -701 HU представили как диапазон нормальной плотности легкого. К. Tanizawa et al. [62] определили диапазоны с пороговыми значениями плотности более -200 и менее -960 HU, как диапазоны легких высокой и низкой плотности соответственно. При этом высокая плотность соответствует паренхиматозным поражениям, таким как изменения по типу «матового стекла», и ретикулярным изменениям, а низкая плотность определяет гиперинфляцию и «воздушные ловушки» [62]. В исследованиях S.Y. Ash et al. [73] объем легкого высокой плотности был представлен в диа-

пазоне от -250 до -600 HU.

С развитием информационных технологий появилась возможность использования трехмерного моделирования в КТ [179]. Благодаря применению специального программного обеспечения КТ охватывает сложные объемные модели [22], что позволяет оценить объем данных от верхушек легких до диафрагмы с возможностью количественной оценки структурно-функциональных изменений, которая может быть произведена в фазу максимального вдоха и выдоха [163].

B.S. Erdal et al. [65] с помощью КТ оценивали тяжесть поражения легких у пациентов с СОД. Ими разработана программа двухточечного корреляционного анализа, позволяющая объективно количественно оценить степень и распространенность поражения легких, с помощью которой определена корреляция с показателями функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОЕЛ и DLCO) [65]. S.L. Walsh et al. [42] разработали интегрированную клинкорadiологическую систему стадирования для быстрого прогнозирования риска саркоидоза, используя CPI (Composite Physiologic Index) – индекс переменных функции легких – который коррелирует со степенью интерстициального заболевания и данными КТ – степенью фиброза и отношения диаметра легочной артерии к диаметру восходящей аорты [42]. Авторы объединили показатели в алгоритм стадирования, который оказался более информативным для прогнозирования смертности, чем любая переменная по отдельности. T. Urbankowski et al. [45] оценили вовлечение легких при саркоидозе, используя для количественной оценки характеристик КТ программное обеспечение с открытым исходным кодом (OsiriX Lite). Авторы показали, что СТ-QI (количественные показатели, полученные с помощью КТ) различались у пациентов с разными стадиями саркоидоза. В частности, стандартное отклонение радиоплотности легких (SD_{LR}) было значительно выше у пациентов с фиброзом легких. СТ-QI коррелировал с ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и ОЕЛ [45].

Несмотря на возможность выявления заболевания на субклиническом этапе, вывсокую корреляцию с параметрами функциональных методов ис-

следования, прогностические возможности предложенных подходов не оценивались.

S.M. Ryan et al. [146] сравнили КТ-измерения с функциональными тестами у 73 пациентов с саркоидозом и обнаружили, что радиомные показатели достоверно коррелировали с данными функциональных методов исследования, оказавшись лучшими предикторами функциональных нарушений по сравнению с системой стадий Скаддинга [146].

Благодаря применению в диагностике СОД современных лучевых методов исследования, открылась возможность наряду с визуальной характеристикой нарушений структуры и вентиляционной функции легких, получать более точную диагностику изменений в легких с их количественной оценкой [125]. Несмотря на ключевую роль КТ в диагностике саркоидоза, воздействие ионизирующего излучения представляет собой главный предел рентгенологического метода, который несомненно следует принимать во внимание, особенно у молодых пациентов и тех, кому требуются повторные исследования [117,125].

1.4. Подходы к терапии саркоидоза

Большинство пациентов с легочным саркоидозом не нуждаются в лечении. P. Ungprasert et al. [130] показали, что пероральные глюкокортикостероиды необходимы только одной трети пациентов с легочным саркоидозом. Для начала активной терапии саркоидоза определены две причины – угроза развития недостаточности органов и систем, угроза жизни или потеря качества жизни [93,107,183]. Заявление ATS/ERS/WASOG [47] предлагает назначение пациентам терапии системными ГКС только при прогрессирующем симптоматическом заболевании, с персистирующей легочной инфильтрацией и прогрессирующим снижением функции легких. Эту точку зрения разделяют многие авторы, хотя в выводах из рандомизированных контролируемых исследований отсутствуют убедительные доказательства оптимальности та-

кого вида терапии для пациента [137,184].

Снижение ФЖЕЛ на 10-15 % и более по сравнению с исходным уровнем и/или диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) на 15-20 % и более являются общепринятыми пороговыми значениями значительного снижения функция легких, что обосновывает необходимость назначения системной терапии [137,184]. Важно отметить, что результаты симптоматического ответа на терапию и профиль токсичности назначенных препаратов могут варьироваться от пациента к пациенту, что подчеркивает необходимость индивидуального подхода, ориентированного на пациента в каждом конкретном случае болезни [92]. Для оценки эффективности лечения необходимо учитывать в комплексе результаты лучевой диагностики, функциональных и лабораторных методов исследования. В качестве субъективной оценки учитывают одышку, кашель, утомляемость, симптоматику со стороны сердца, неврологические симптомы и боль [107].

Ведение пациентов с саркоидозом часто требует трехэтапного подхода: симптоматическое лечение гранулематозного воспаления, оценка сопутствующих заболеваний и смягчение иммуносупрессивной токсичности [92]. При морфологически верифицированном саркоидозе, отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных за быстрое прогрессирование заболевания рекомендуется активное наблюдение [28].

Глюкокортикостероиды рекомендованы как препараты первой линии у пациентов с прогрессирующим течением болезни по данным рентгенологического и функционального исследования, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа [1,28,162]. Многочисленные исследования показали, что ГКС подавляют выработку цитокинов, которые способствуют формированию стойких гранулем, включая ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерферон гамма (IFN- γ) [91,95]. Лечение ГКС при легочном саркоидозе показывает значительную положительную динамику как рентгенологической картины, так и функции ды-

хания. Но у пациентов, ранее принимавших ГКС, рецидивы встречаются чаще [112]. Оптимальная дозировка и продолжительность терапии неизвестны. Обычно рекомендуется начальная доза 20-40 мг в день, хотя некоторым пациентам с тяжелым течением заболевания могут быть назначены гораздо более высокие дозы [162]. Применение более низких доз также оправдано при легочном саркоидозе. А. Pietinalho et al. [86] при СОД пациентам назначали 20 мг преднизолона в день в течение восьми недель, 15 мг в день в течение 2 недель, 10 мг в день в течение 2 недель, а затем больные получали ингаляционный будесонид в течение 15 месяцев. Результаты показали улучшение функции легких за пятилетний период у пациентов с болезнью II-III стадий [86]. Долговременный прием ГКС с дозой выше 40 мг в день не рекомендуется в большинстве случаев из-за высокого риска индуцированной кортикостероидами токсичности при небольшой дополнительной эффективности. Так, исследование в Японии выявило повышенную заболеваемость и смертность у пациентов с кардиальным саркоидозом, которых лечили более высокими дозами ГКС (более 40 мг в день) по сравнению с низкими дозами (менее 30 мг в день) [135]. Точно так же более высокие кумулятивные дозы преднизолона при СОД были связаны со снижением качества жизни пациентов и увеличением частоты посещений отделений неотложной помощи [176]. Анализ различных начальных доз ГКС при СОД в исследовании С.Е. Broos et al. [123] не показал сильной корреляции между исходом и начальной дозой, определяя то, что более низкие дозы могут быть использованы с аналогичным эффектом. С другой стороны, выявлена сильная корреляция между начальной дозой и увеличением веса за двухлетний период. Индукционная доза обычно сохраняется не менее 6–8 недель. При отсутствии клинического улучшения после 12 недель лечения ответ на более длительные курсы маловероятен [123]. В случаях ремиссии дозу преднизолона предложено постепенно снижать до минимально возможной (10 мг/сут), обычно с уменьшением каждые 4 недели. После достижения суточной дозы 10 мг преднизолона большинство клиницистов сохраняют эту дозу в течение 3–6 месяцев, прежде чем снова

снизить ее. Иногда прием ГКС можно снижать до полной отмены. Вероятность рецидива после прекращения приема ГКС колеблется от 14 до 74% при острых и около 75% при хронических формах [123]. У пациентов с рецидивом после прекращения приема ГКС повторное введение преднизолона в дозе 20 мг/сут в среднем в течение 3 недель обычно обеспечивает новую ремиссию [123]. Пациенты, которые не реагируют на ГКС, те, кого нельзя контролировать в течение длительного времени с помощью <10 мг/сут преднизолона, или те, у кого развивается непереносимость ГКС, являются кандидатами на лечение альтернативными препаратами [132].

Таким образом, основываясь на литературных данных, при лечении СОД применяются несколько принципов: острое заболевание и вспышки хронического заболевания требуют одних и тех же доз ГКС; поддерживающая доза должна быть минимально возможной; лечение ГКС должно быть достаточно продолжительным, чтобы обеспечить клиренс этиологического антигена и адекватное подавление гранулематозной реакции [109].

Согласно Дельфийскому консенсусу экспертов по саркоидозу дозы преднизолона в день более 10 мг считаются слишком высокими при длительной терапии, таким пациентам часто назначают стероид-сберегающие препараты [162]. Метотрексат, азатиоприн, лефлуномид и микофенолат являются наиболее распространенными стероид-сберегающими препаратами, применяемыми для лечения саркоидоза. Метотрексат является наиболее часто рекомендуемой терапией второй линии при рефрактерности к системным кортикостероидам, при выраженных побочных реакциях, как средство снижения дозы ГКС системного действия [119]. Метотрексат также применяется и как лечение первой линии в виде монотерапии или комбинации с ГКС системного действия при верифицированном саркоидозе [28].

Ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (инфликсимаб, адалимумаб) рассматриваются, как препараты третьей линии при легочном саркоидозе, рекомендуемые к назначению только при рефрактерном к другим видам терапии саркоидозе [28]. Взрослым пациентам с саркоидозом при прогресси-

ровании IV лучевой стадии саркоидоза в течение последних 6 месяцев может быть рекомендована антифибротическая терапия.

Фактор некроза опухоли-альфа играет ключевую роль в формировании гранулем, поэтому препараты, подавляющие его выработку/высвобождение, могут оказаться эффективными при лечении саркоидоза. Пентоксифиллин – ксантиновое производное, используемое в течение многих лет при лечении заболеваний периферических сосудов, ингибирует высвобождение TNF-альфа мононуклеарными клетками периферической крови человека и альвеолярными макрофагами у пациентов с активным саркоидозом. Стероидсберегающий эффект пентоксифиллина подтверждается исследованием M.K. Park et al. [174], которое показало улучшение течения или стабилизацию заболевания. Пентоксифиллин рекомендуется взрослым пациентам в качестве начальной терапии при малосимптомном течении саркоидоза и на завершающем этапе, при постепенной отмене ГКС [28]. Рекомендуется в сочетании с витамином E и в виде монотерапии в дозе 400-2000 мг в сутки. Назначение пентоксифиллина позволяет улучшить клинико-рентгенологические результаты лечения без риска повышения частоты побочных эффектов [28].

При бессимптомном и малосимптомном течении СОД без функциональных нарушений взрослым пациентам рекомендуется витамин E, как препарат первой линии. Назначение антиоксидантов обосновано влиянием на патогенез процесса [87]. Эмпирически подобранная доза витамина E 200-400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения, вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования [28]. В исследовании A.A. Визель и соавт. [23] применение витамина E при СОД легкого течения давало лучший результат по сравнению с группой без лечения. При сравнении данных КТ улучшение картины на фоне приема витамина E наблюдалось в 88%, ухудшение в 3% случаев; в группе без лечения улучшение наступило в 60% и ухудшение в 13% случаев [23].

Таким образом, лечение саркоидоза так же сложно и противоречиво, как и его диагноз. В настоящее время терапия саркоидоза направлена на об-

легчение симптоматики заболевания, предотвращение необратимого повреждения органов и улучшение качества жизни [28]. Этиотропной терапии саркоидоза не существует [28]. В каждом случае болезни рекомендуется сопоставление целесообразности назначения лечения с тяжестью возможных последствий от применения современной кортикостероидной, цитостатической или биологической ("таргетной") терапии [28].

1.5. Факторы неблагоприятного прогноза и осложнения

Согласно руководству по диагностике и лечению саркоидоза, составленному экспертами Американского торакального общества, Европейского респираторного общества и Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям (WASOG), к факторам неблагоприятного прогноза течения заболевания отнесены [33]: начало заболевания в возрасте старше 40 лет, lupus pernio, хронический увеит, нефрокальциноз, гиперкальциемия и гиперкальциурия, принадлежность к негроидной расе, поражение слизистой ЛОР-органов, костные кисты, нейросаркоидоз, саркоидоз миокарда, а также прогрессирование изменений в легких при рентгенологических исследованиях и развитие дыхательной недостаточности [33,47].

Хроническое гранулематозное воспаление может привести к изменению архитектоники легких, то есть к развитию необратимых фиброзных изменений. При этом поражаются элементы интерстициальной ткани, альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы [2]. Наиболее частым осложнением терминальной стадии саркоидоза является легочная гипертензия [136].

Патогенез дыхательной недостаточности при саркоидозе легких остается спорным вопросом [28]. Представления о нарушениях функции внешнего дыхания на современном этапе в значительной степени пересмотрены, и ряд авторов относят саркоидоз к группе заболеваний, поражающих малые дыхательные пути (small airways disease) [5].

Смертность, связанная с саркоидозом, оценивается от 0,5 до 5%, что

клинически актуально для болезни, поражающей относительно молодых людей [52,139]. Смертность вызвана дыхательной недостаточностью из-за прогрессирующего пневмофиброза, сердечно-сосудистыми и неврологическими заболеваниями, прогрессирующими с разной скоростью в зависимости от этнической принадлежности [57].

Неоднородность функциональных нарушений при саркоидозе создает сложности в прогнозировании течения болезни, оптимизации лечения и установлении единого стандарта для оценки вовлечения органов [61].

Таким образом, в связи с тем, что на современном этапе биомаркеры саркоидоза, которые бы позволяли достоверно точно распознавать заболевание, оценивать динамику от лечения, прогнозировать его течение, не определены, важная роль в диагностике отведена медицинской визуализации. На сегодняшний день КТ является наиболее чувствительным методом диагностики внутригрудного саркоидоза. Данные КТ-исследований в динамике позволяют лучше контролировать течение болезни и результат проводимой терапии. Актуальной задачей является поиск инновационных методов обработки изображений легких, позволяющих качественные критерии оценки изображений перевести в точные количественные данные, определить не только структурные, но и функциональные нарушения, и идентифицировать прогностически значимые факторы [33], что позволило бы выявлять пациентов с риском неблагоприятного исхода болезни на начальном этапе и предупреждать прогрессирование заболевания своевременным назначением адекватной терапии. Наше исследование посвящено решению этих задач.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн клинического исследования

Работа выполнена на базе консультативно-диагностического отделения, отделения лучевой диагностики, отделения функциональной диагностики клиники совместно с лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы (руководитель – член-корреспондент РАН Ю.М. Перельман) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) в 2020-2022 гг. Исследование проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.) и разрешения локального Комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №138-Д\1 от 02 ноября 2020 г.).

В соответствии с поставленными задачами обследование включало анкетирование, общеклинические, физикальные, лучевые, функциональные, лабораторные методы. Все пациенты с саркоидозом, принимавшие участие в исследовании, были проконсультированы пульмонологом, фтизиатром, онкологом. При подозрении на генерализованный или внелегочный саркоидоз пациенты были осмотрены дерматологом, кардиологом, неврологом, гастроэнтерологом, нефрологом, офтальмологом, лор-врачом. При необходимости специалистами назначались соответствующие методы инструментальной диагностики: эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, МРТ головного мозга, рентгенография пораженной конечности.

Дизайн работы предусматривал двухэтапное обследование больных – при первичном обращении к пульмонологу ДНЦ ФПД и через годичный

временной промежуток с целью оценки динамики патологического процесса в легких с течением времени. В работу были включены данные первичного обращения пациентов и динамического наблюдения спустя год.

В начале исследования пациенты знакомились с протоколом исследования, все методики предстоящих тестов и частота их проведения были подробно разъяснены. От больных СОД, а также практически здоровых лиц, входивших в группу контроля, было получено письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство (Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 13.06.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации").

Критериями включения больных в исследование считали: наличие диагноза СОД, установленного в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Федеральными клиническими рекомендациями [28], критериями WASOG [47], подписанное перед началом участия в исследовании «информированное согласие», а также способность соблюдать требования, перечисленные в форме согласия. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 лет.

Критериями исключения являлись: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, активный туберкулез, рак легкого и прочие заболевания органов дыхания в активной фазе, отличные от СОД; острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей; объективные признаки отсутствия контроля клинически значимых сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических, психических заболеваний, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы; беременность, кормление грудью; возраст до 18 лет; вес тела, превышающий нормативы, установленные для оборудования (120 кг); выраженное двигательное беспокойство; реакция гиперчувствительности на сальбутамол.

У всех пациентов был единый алгоритм обследования: сбор жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр. Собранный анамнестическая информация под присвоенным больному персональным но-

мером заносилась в соответствующий раздел тематической карты пациента. Полученные результаты диагностических тестов – количественные и качественные параметры – фиксировались в электронной базе данных «Автоматизированная система диспансеризации» для дальнейшей систематизации и математической обработки полученной информации [35].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы. Анкетирование

На первом этапе обследования у больных выяснялись жалобы, сведения из анамнеза жизни и заболевания. Проводилось анкетирование – перед проведением всех запланированных исследований заполнялась модифицированная скрининг-анкета (приложение 1), разработанная на основе федеральных клинических рекомендаций [28], опросника SHQ (Sarcoidosis Health Questionnaire) [177], опросника Kings sarcoidosis Questionnaire (KSQ) [44,84,175], модифицированной шкалы одышки mMRC (Modified Medical Research Council).

Раздел анкеты «Жалобы» включал детализированную характеристику наиболее типичных для саркоидоза жалоб:

– отмечает ли пациент наличие слабости, утомляемости, нарушения сна, ночную потливость, потерю массы тела в течение последних 3 месяцев (не связанную с диетами или обострением заболеваний желудочно-кишечного тракта), повышение температуры тела;

– испытывает ли боль и дискомфорт в грудной клетке с определением локализации данного дискомфорта;

– детально рассматривались респираторные симптомы: одышка с градациями интенсивности от 0 (нет одышки) до 4 (одышка при минимальной нагрузке или в покое) согласно шкале mMRC (Modified Medical Research Council); характер, интенсивность дневного и ночного кашля, для характеристики частоты эпизодов использовалась шкала от 0 (нет кашля) до 4 (посто-

янный, изнуряющий);

– другие жалобы (в том числе симптомы со стороны сердца, суставов, органов зрения, желудочно-кишечного тракта, кожи, периферических лимфатических узлов, мочеполовой системы).

При сборе анамнеза учитывалось, в каком возрасте появились первые симптомы заболевания, особенности его дебюта и динамика течения, сколько времени прошло до постановки диагноза, была ли проведена гистологическая верификация. Уточнялось среднее число обострений с момента заболевания, причины ухудшения состояния, вызывающие симптомы и ухудшение самочувствия (воздействие климатических факторов, инфекционных заболеваний, стресса, эмоционального напряжения, нарушение предписанного режима терапии). Документировалось наличие сопутствующей патологии.

Регистрировалась информация об аллергических реакциях за весь период жизни с уточнением характера и особенностей течения, а также стимулах, их вызывающих (грибковые, бытовые, пыльцевые, пищевые и т.д.). Выяснялась наследственная предрасположенность к заболеванию. Собирался трудовой анамнез. Уточнялись факты: длительного воздействия токсичных веществ на организм, таких как алюминий, цирконий, лаки, краски, газ, тальк, бензин; проживания вблизи вредных производств; проживания или работы в сырых помещениях с плесенью на стенах; работы, связанной с загрязнением воздуха мелкими частицами пыли (в том числе растительной), угля, опилок; продолжительного воздействия угарного газа, дыма. Собирался анамнез курения. Фиксировались данные получаемой фармакотерапии.

Пациенты самостоятельно заполняли вопросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25п [20]. Вопросник представляет собой анкету, включающую 25 вопросов с вариантами ответов (приложение 2). Для каждого вопроса пациент выбирал наиболее подходящий, по его мнению, ответ из предложенного закрытого перечня вариантов ответов. После заполнения вопросника результат обрабатывался в автоматическом режиме.

Всем пациентам проводили физикальное обследование: оценивали об-

щее состояние с термометрией, измерением артериального давления, проводили тщательный осмотр кожного покрова с целью обнаружения характерных для саркоидоза кожных проявлений, таких как узловатая эритема, бляшки измененного цвета на коже лица, гипопигментированные пятна, участки алопеции, изменения в области старых рубцов и татуировок; осматривали видимые слизистые оболочки рта и носа, конъюнктиву и радужную оболочку глаз; исключали признаки воспаления суставов верхних и нижних конечностей, методом пальпации определяли состояние периферических лимфатических узлов. Визуально оценивали форму грудной клетки, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Для диагностики состояния органов дыхания и сердечно-сосудистой системы применяли методы пальпации, перкуссии и аускультации: подсчитывали частоту дыхания и число сердечных сокращений в минуту, определяли границы сердца и легких, выслушивали дыхательные шумы и сердечные тоны, оценивали соотношение вдоха и выдоха, методом пульсоксиметрии определяли сатурацию крови. Для диагностики состояния органов брюшной полости применяли пальпацию печени и селезенки.

2.2.2. Исследование вентиляционной функции легких

Условия проведения функциональных исследований, все измерения и анализ данных были соблюдены в соответствии со стандартами ATS/ERS [25,37,170]. Все пациенты, включая группу контроля, должны были соблюдать рекомендации по подготовке: запрет на курение табака или электронных сигарет/вейпов/кальяна в течение 1,5-2 часов перед тестированием; запрет на употребление алкоголя в течение 8 часов перед тестированием; запрет на выполнение энергичных упражнений в течение 1 часа перед тестированием; исключение ношения одежды, ограничивающей движение грудной клетки и живота. С целью исключения влияния суточной вариабельности значений все функциональные исследования проводились в первую половину дня.

Спирометрия

Спирометрическое исследование выполняли по стандартной методике

на электронном спирографе Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), оснащенного ультразвуковым датчиком для регистрации потока, работающим по технологии ndd «True Flow™», с анализом основных объемных и скоростных параметров вентилируемого воздуха, включая кривую поток-объем форсированного выдоха [25].

Базовый анализ включал оценку [25]: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), как основного параметра, характеризующего рестриктивный тип вентиляционных нарушений, а также величин форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); отношения ОФВ₁ к ЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ); пиковой объемной скорости выдоха (ПОС); мгновенных объемных скоростей выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅); средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), характеризующих обструктивный тип вентиляционных нарушений [25]. Величины ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ измерялись в литрах, ОФВ₁/ЖЕЛ - в %, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ - в л/с. Полученные фактические данные соотносили к должными значениями, разработанными ECCS для мужчин и женщин старше 18 лет [25]. Степень выявленных нарушений вентиляции оценивали в соответствии с заданными критериями границы нормы и отклонения от нормальных значений показателя [25].

Бронходилатационный тест

У всех испытуемых оценивали обратимость изменений проходимости дыхательных путей в соответствии с рекомендациями рабочей группы ATS/ERS по стандартизации процедуры спирометрии и бронходилатационного тестирования [25,170]. После выполнения начальной спирометрии пациенту проводили ингаляцию β₂-адреномиметиком короткого действия (сальбутамол) в дозе 400 мкг (КДБА). Повторный спирометрический контроль осуществлялся через 15 минут после введения дозированного аэрозоля препарата. Регистрируемые фактические значения показателя ОФВ₁ до и после ингаляции использовались для оценки бронходилатационного ответа и

степени бронхиальных нарушений, связанных с обратимым и необратимым компонентом обструкции [37]. Определяли разность абсолютных значений $ОФВ_1$, полученных исходно и после ингаляции КДБА (сальбутамола), а также прирост показателя в процентах ($\Delta ОФВ_1$, %), по формуле (1):

$$\Delta ОФВ_1 = \frac{ОФВ_{1(\text{после приема КДБА})} - ОФВ_{1(\text{до приема КДБА})}}{ОФВ_{1(\text{до приема КДБА})}} \times 100\% \quad (1)$$

Увеличение $ОФВ_1$ после ингаляций аэрозоля сальбутамола на 200 мл, либо на 12% и более свидетельствовал о положительном бронходилатационном ответе, связанном с обратимым обструктивным компонентом [37].

Помимо исследования изменений $ОФВ_1$ после пробы с сальбутамолом ($\Delta ОФВ_1$, %), дополнительно были включены в анализ другие параметры кривой поток-объем форсированного выдоха: $\Delta ФЖЕЛ$, %, $\Delta МОС_{50}$, %, $\Delta МОС_{75}$, %, соответственно, расчет которых также выполнялся по вышеуказанной формуле (1) [25,37].

Бодиплетизмография

Методом общей плетизмографии оценивали основные параметры воздухонаполненности легких, внутригрудного объема газа и аэродинамического сопротивления дыхательных путей [93,94]. Для этих целей применялся барометрический плетизмограф «Power Cube BODY+» (Ganshorn, Германия), оснащенный ультразвуковым датчиком регистрации потока вентилируемого воздуха Scout Sensor, управляемый компьютерной системой с программным обеспечением GANSHORN LF8. Исследование проводилось в герметично закрытой камере. После стабилизации температуры и давления обследуемый вентилировал воздух через одноразовый загубник, присоединенный к дыхательной трубке. Загубник оснащен антибактериальным фильтром Ganshorn PFT, имеющим низкое сопротивление (при потоке 12 л/сек 0,07 кПа/л/с). Для исключения дыхания носом накладывалась назальная клипса, ладонями пациент фиксировал щеки и подбородок, чтобы не создавать дополнительный объем во время маневра перекрытия потока. В режиме спокойного дыхания

регистрировались поток вентилируемого воздуха и петли специфического бронхиального сопротивления [37]. После 5-10 правильно выполненных дыхательных циклов в конце выдоха дыхательная трубка перекрывалась заслонкой. В момент перекрытия обследуемый совершал несколько поверхностных дыхательных попыток вдоха и выдоха с небольшой амплитудой, что позволяло регистрировать изменение давления внутри альвеол (P) и объема (V) [37]. Процесс изменения внутригрудного объема (ВГО) отображался на экране монитора в виде замкнутых узких петель (петли ВГО), в координатах $\Delta P_{рот} - \Delta V$ при дыхании с закрытой заслонкой. Каждый цикл измерений заканчивался выполнением маневра ФЖЕЛ – после спокойного максимального выдоха до уровня остаточного объема легких (ООЛ), совершался максимально глубокий спокойный вдох до уровня ЖЕЛ с последующим максимальным форсированным выдохом. Все дыхательные кривые отображались в режиме реального времени на экране монитора. После программной обработки результатов формировался протокол исследования с включением параметров бронхиального сопротивления, основных легочных объемов и емкостей [37]: бронхиального сопротивления при вдохе ($R_{aw\ in}$); бронхиального сопротивления при выдохе ($R_{aw\ ex}$); внутригрудного объема газа (ВГО); остаточного объема легких (ООЛ); жизненной емкости легких на вдохе (IVC) общей емкости легких (ОЕЛ); соотношение ООЛ/ОЕЛ, соотношение ВГО/ОЕЛ; емкости вдоха (IC); резервного объема выдоха (ERV); резервного объема вдоха (IRV). Анализировали абсолютные величины полученных значений, а также в % от должной величины. В дополнение проводилось измерение дыхательного окклюзионного сопротивления (R_{occl} , кПа•с/л).

Исследование диффузионной способности легких

Диффузионную способность легких (DLCO) оценивали методом однократного вдоха газовой смеси с известным содержанием монооксида углерода (CO) с задержкой дыхания 10 секунд. Для проведения данной методики использовали аппарат для комплексного исследования функции внешнего дыхания «EasyOne Pro/LAB nddMedizintechnik AG» (Швейцария), оснащенный

ультразвуковым датчиком для регистрации потока по технологии ndd «True Flow™» и фильтром bariette, защищающим датчик от загрязнения, в соответствии со стандартами ATS/ERS [37,129,172].

Для выполнения диффузионного теста использовали газовую смесь, содержащую низкую концентрацию окиси углерода, гелий, которые в норме не присутствуют в организме, и воздух, находящиеся в 10 л баллоне в соотношении 0,28%-10%-воздух.

Перед исследованием пациента информировали о ходе предстоящего тестирования и обо всех необходимых дыхательных маневрах, требующихся для проведения измерений. Во время исследования пациент находился в положении сидя, с надетым на нос специальным зажимом. После нескольких спокойных вдохов и выдохов (4-5 дыхательных циклов) обычным воздухом через индивидуальный загубник пациент предварительно выполнял маневр ЖЕЛ. После равномерных дыхательных циклов обследуемый выполнял максимальный спокойный выдох до уровня ООЛ, затем по команде исследователя максимально глубокий вдох газовой смеси до уровня ОЕЛ и на высоте вдоха задерживал дыхание на 10 с. По истечении 10 с по команде пациент делал быстрый выдох, время которого должно было превышать 4 с. Выдыхаемый альвеолярный воздух после задержки дыхания собирали и анализировали по СО и Не.

По результатам измерения анализировали: общую емкость легких по Не (TLC-Не), остаточный объем легких по Не (RV-Не); отношение RV/TLC-Не; диффузионную емкость легких по СО (DLCO); альвеолярный объем легких (VA); трансфер фактор для СО (TLCO/VA, KCO); функциональную остаточную емкость легких по Не (FRC-Не); резервный объем выдоха легких по Не (ERV-Не). Анализировали абсолютные значения регистрируемых показателей и в % от должной величины.

При интерпретации DLCO были использованы градации, определенные соглашением ATS/ERS [148] – тяжелые нарушения при значениях менее 40% от должной величины, умеренные – 40-60%, легкие – до 80%, DLCO 80% и

более соответствовали норме [37,105].

Лабораторными методами пациентам с СОД были проведены: общий клинический анализ крови, включавший подсчет лейкоцитов (норма $4,5-11,0 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарной формулы в процентах, тромбоцитов (норма $150-400 \times 10^9/\text{л}$), содержания гемоглобина (норма 120-150 г/л), измерение СОЭ (норма до 20 мм/час по Вестергрену); анализ биохимических показателей: активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в Ед/л (верхняя граница нормы 39 Ед/л), С-реактивный белок (норма до 5 мг/л), мочевины (1,7-8,3 ммоль/л), кальций крови общий (2,15-2,5 ммоль/л).

2.2.3. Компьютерная томография с трехмерной денситолюметрией

Лучевая картина торакального саркоидоза складывалась из данных КТ-исследований. Всем пациентам, включая контрольную группу, была проведена двухэтапная КТ органов грудной клетки на сканерах «Canon Aquilion Lightning 160» и «Activion 16» (Toshiba, Япония). Перед выполнением процедуры томографического исследования пациента инструктировали об особенностях двухэтапного выполнения метода: на высоте глубокого вдоха и полного выдоха. Непосредственно перед сканированием лаборант проводил с пациентом тренировочные дыхательные маневры.

Во время процедуры обследуемый располагался на столе компьютерного томографа, в положении лежа на спине, с запрокинутыми вверх руками. По топограмме выбирали область исследования (от верхушек легких до диафрагмы), проводили сканирование в инспираторную (на высоте максимального вдоха) и экспираторную (при максимальном выдохе) фазы дыхания. Шаг реконструкции составлял 1 мм, при толщине среза 1 мм.

В ходе обработки результатов инспираторной фазы исследования визуально оценивали наличие участков повышенной плотности в легочной ткани (гиперденсивные зоны) за счет имеющихся в ней патологических изменений. При качественном анализе результатов экспираторной фазы исследования визуально фиксировали изменения легочной вентиляции, которые проявля-

лись гиподенсивными зонами различного объема – «воздушными ловушками» [22]. Подобные участки могут быть как единичными, так и множественными, иметь различную форму (рисунок 1).

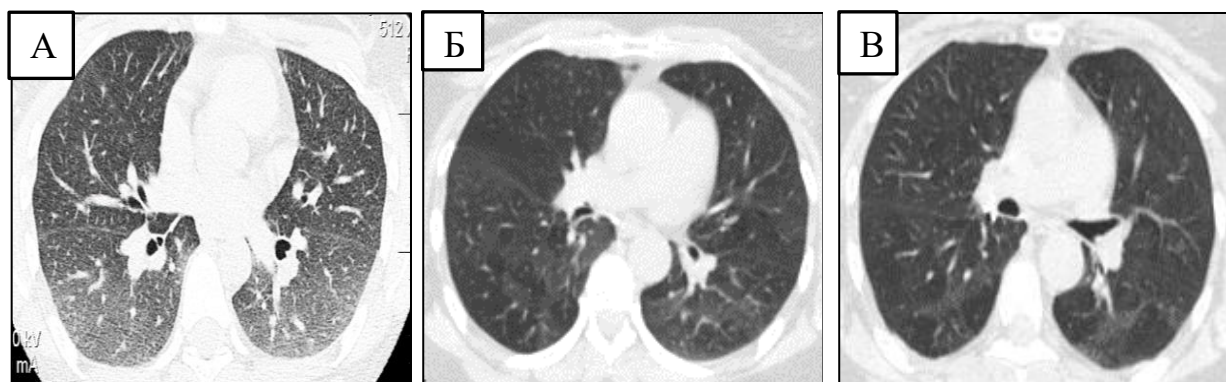


Рисунок 1 – Аксиальные КТ-срезы (экспираторная фаза дыхания): А – здоровый человек (определяется равномерное физиологическое снижение пневматизации обоих легких); Б, В – пациент с СОД (определяется неравномерное снижение пневматизации легочной ткани, «воздушные ловушки»).

Протокол КТ-исследования включал качественные критерии описания изменений, характерных для больных СОД: увеличение размера внутригрудных лимфатических узлов по короткой оси более 10 мм [6], наличие очагов в легочной паренхиме, участков консолидации, «матового стекла» [5], ретикулярных изменений, перибронховаскулярных утолщений, а также фокальные участки уплотнения плевры. Узелки, фокусные очаговые уплотнения, консолидации, ретикулярные изменения, «матовое стекло» и утолщения перибронхиального интерстиция рассматривали как нефиброзные изменения, а нарушение архитектоники ткани легких, «сотовое легкое», бронхоэктазы – как фиброзные.

Динамику изменений, выявленных при лучевом обследовании, оценивали визуально как положительную при регистрации уменьшения размеров внутригрудных лимфатических узлов на 5 мм и более и/или уменьшении объема выявленных изменений в легких на 10% и более; как отрицательную – при увеличении размеров внутригрудных лимфатических узлов на 5 мм и более, и/или увеличении объема изменений в легких на 10% и более [6].

Визуализацию плевральных изменений осуществляли тремя способами [21]: при общем анализе традиционного сканирования в аксиальной плоскости, при рендеринге поверхностей (SSD, Surface Shaded Display) изучали наружную плевральную поверхность, а при объемном рендеринге (VR, Volume Rendering) – внутреннюю плевральную поверхность в глубине объема [21]. Таким образом, гранулематозные уплотнения плевры регистрировали в трех различных плоскостях и различными способами визуализации с помощью программного обеспечения КТ, что повышало надежность в оценке структурных изменений плевральных листков (рисунок 2).

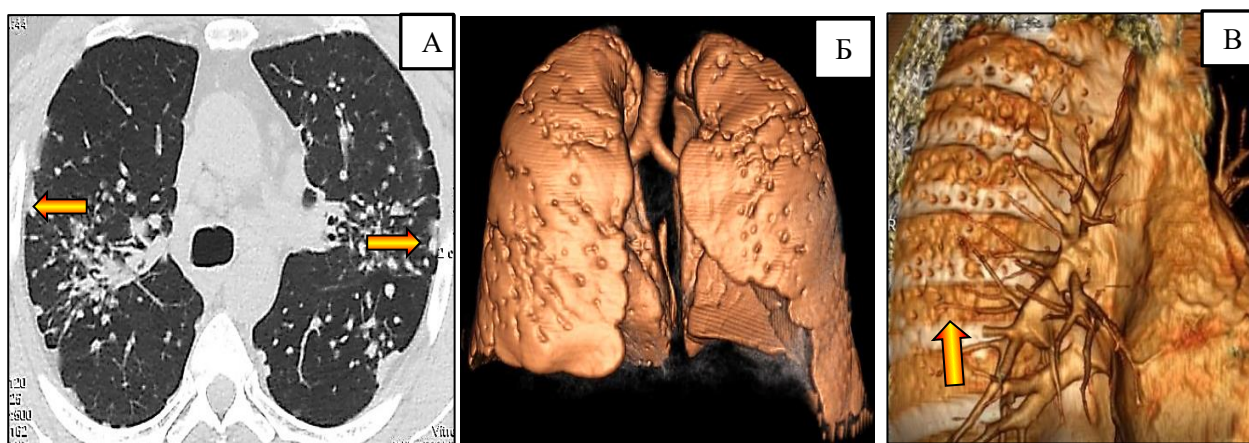


Рисунок 2 – КТ диагностика поражения плевры при саркоидозе: (А) – аксиальная плоскость, толщина среза 3 мм; стрелками указаны очаговые и бляшковидные уплотнения на плевре; (Б) – поверхностный рендеринг (Surface Shaded Display) висцеральной плевры – определяются двухсторонние очаговые гранулематозные уплотнения. (В) – объемный рендеринг (Volume Rendering), визуализация костальной плевры, дифференцируются мелкоочаговые гранулематозные уплотнения (стрелка).

Приоритетной целью выполнения КТ в данном исследовании являлось не визуальное выявление патологических изменений в органах грудной клетки, характерных для саркоидоза, а количественный анализ легочных объемов в разных плотностных диапазонах.

Для получения количественных данных осуществляли постпроцессинговую обработку результатов посредством программного обеспечения рабочей станции компьютерного томографа (Vitrea Lung Density Analysis) с по-

строением трехмерных моделей и возможностью подсчета объемов в заданных ограниченных денситометрических диапазонах: от -850 HU и ниже – верхний диапазон плотности, соответствующий плотности воздуха [22]; от -850 HU до -650 HU – средний диапазон плотности, соответствующий плотности нормальной легочной ткани и плотности обратимых структурных изменений; и от -650 до 0 HU – нижний диапазон плотности, соответствующий плотности измененной, слабоаэрируемой легочной ткани, необратимым структурным изменениям [67].

Для удобства визуального анализа объем верхнего диапазона плотности выделяли красным цветом, среднего – желтым, нижнего – синим. Измерения проводили как суммарно, так и отдельно для каждого легкого. Диапазон плотности всего легкого выбран программой по умолчанию от -1.024 HU до 0 HU.

На рисунке 3 представлены трехмерные модели инспираторной и экспираторной воздухонаполненности легких у пациента с саркоидозом органов дыхания, используемые для количественной оценки изменений, для сравнения приведены модели воздухонаполненности легких здорового человека. Очевидно, что на вдохе легкие здорового человека заполнены большим объемом воздуха, чем легкие больного саркоидозом, и, наоборот, объем воздуха после полного выдоха у здорового человека гораздо меньше, чем у больного с функциональными нарушениями.

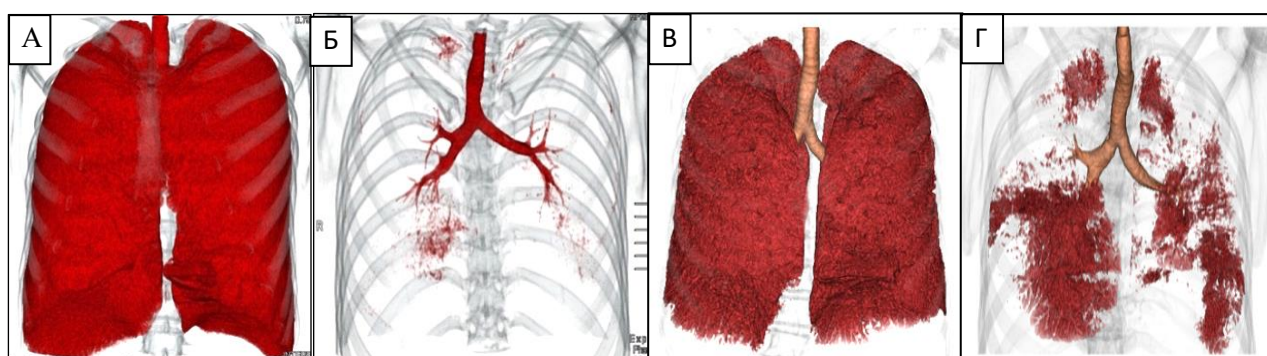


Рисунок 3 – Трехмерные реконструкции. Верхний диапазон плотности. Инспираторная воздухонаполненность легких здорового человека (А) и пациента с СОД (В). Экспираторная воздухонаполненность легких здорового человека (Б) и пациента с СОД (Г).

Примечание: здесь и далее окрашенные участки легких соответствуют плотности выбранного диапазона.

Аналогичным образом строили реконструкции и трехмерные модели для среднего и нижнего диапазонов плотности (рисунки 4 и 5).

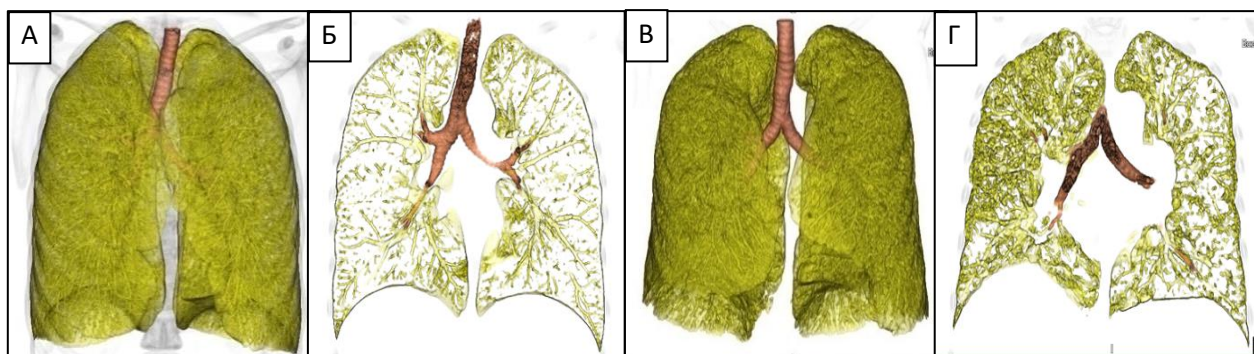


Рисунок 4 – Трехмерные реконструкции. Средний диапазон плотности. Здоровый человек (А), (Б) и пациент с СОД (В), (Г).

Примечание: здесь и далее (А), (В) - в полном объеме легких, (Б), (Г) – на коронарных срезах.

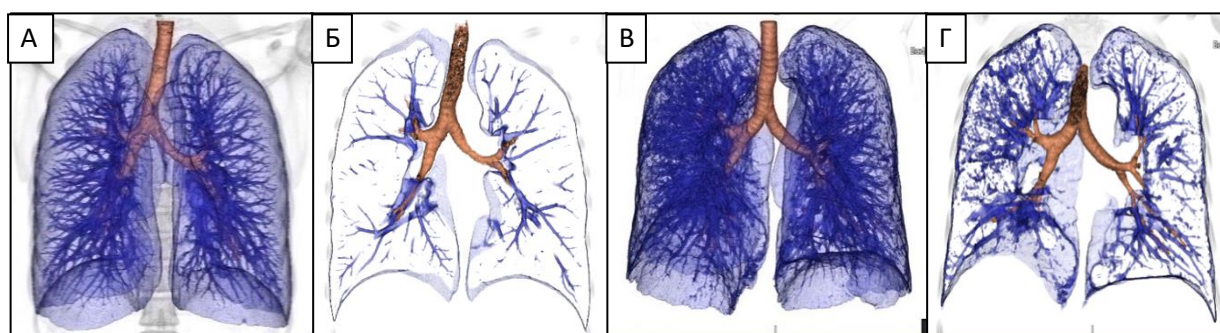


Рисунок 5 – Трехмерные реконструкции. Нижний диапазон плотности. Здоровый человек (А), (Б) и пациент с СОД (В), (Г).

На рисунках 4 и 5 наглядно представлено увеличение объемов окрашенных участков в среднем и нижнем диапазонах плотности у больных саркоидозом, в сравнении с трехмерными моделями здорового человека, что обусловлено патологическим процессом, сопровождающимся структурными изменениями в органах дыхания.

В результате автоматических измерений по трехмерным моделям регистрировали ряд объемных параметров, измеряемых в мл: инспираторная воздухонаполненность (инспираторная фаза, верхний диапазон плотности) правого (ИВп), левого (ИВл) легкого, суммарная инспираторная воздухонаполненность обоих легких (ИВ₂); параметр объема в среднем диапазоне плотно-

сти в инспираторную фазу в правом (ИСп), левом (ИСл) легком, суммарно в обоих легких (ИС₂); параметр объема в нижнем диапазоне плотности в инспираторную фазу в правом (ИНп), левом (ИНл) легком, суммарно в обоих легких (ИН₂); инспираторный объем правого легкого (ИОп) вычислялся по формуле $ИОп=ИВп+ИСп$ и левого легкого (ИОл), $ИОл=ИВл+ИСл$, суммарный инспираторный объем обоих легких (ИО₂), вычислялся соответственно – $ИО_2=ИВ_2+ИС_2$; экспираторная воздухонаполненность (экспираторная фаза, верхний диапазон плотности) правого (ЭВп), левого (ЭВл) легкого, суммарная экспираторная воздухонаполненность обоих легких (ЭВ₂); параметр объема в среднем диапазоне плотности в экспираторную фазу в правом (ЭСп), левом (ЭСл) легком, суммарно в обоих легких (ЭС₂); показатель объема в нижнем диапазоне плотности в экспираторную фазу в правом (ЭНп), левом легком (ЭНл), суммарно в обоих легких (ЭН₂); экспираторный объем правого легкого (ЭОп) – вычислялся по формуле $ЭОп=ЭВп+ЭСп$, экспираторный объем левого легкого (ЭОл) – $ЭОл=ЭВл+ЭСл$, суммарный экспираторный объем обоих легких (ЭО₂) – $ЭО_2=ЭВ_2+ЭС_2$. Вычислялся инспираторный индекс правого легкого (ИИп) по формуле $ИИп=ИВп/ИОп$, инспираторный индекс левого легкого (ИИл) – $ИИл=ИВл/ИОл$, инспираторный индекс обоих легких (ИИ₂) – $ИИ_2=ИВ_2/ИО_2$; экспираторный индекс правого легкого (ЭИп) – $ЭИп=ЭВп/ЭОп$, экспираторный индекс левого легкого (ЭИл) – $ЭИл=ЭВл/ЭОл$, экспираторный индекс обоих легких (ЭИ₂) – $ЭИ_2=ЭВ_2/ЭО_2$. Рассчитывали относительный параметр остаточной воздухонаполненности (экспираторно-инспираторный индекс) для правого легкого – $ОВп=ЭВп/ЭОп$, для левого легкого – $ОВл=ЭВл/ЭОл$ и суммарный (ОВ₂) для обоих легких – $ОВ_2=ЭВ_2/ЭО_2$

3. Общая характеристика обследованного контингента

В исследование включены 101 пациент с диагнозом саркоидоз, обратившиеся в клинику ДНЦ ФПД, из них 31 мужчин и 70 женщин европеоид-

ной расы, средний возраст которых составил $46,8 \pm 1,3$ лет, рост $168,1 \pm 1,0$ см, вес $76,6 \pm 1,7$ кг.

Диагноз был установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Федеральными клиническими рекомендациями [4,28], критериями WASOG [47]. Морфологическое подтверждение диагноза получили 72 (71%) пациента. В остальных случаях диагноз устанавливался путем сопоставления клинических данных с рентгенологической картиной, а также на основании исключения других гранулематозов. Средняя продолжительность болезни составила $5,5 \pm 0,2$ лет, при этом самый длительный анамнез заболевания был 30 лет.

Распределение больных согласно возрастным периодам представлено в таблице 1. Согласно представленным данным, в возрасте до 35 лет среди больных преобладали мужчины, в более старшем возрасте (от 35 лет) преимущество было у женщин.

Таблица 1 – Распределение пациентов с СОД по возрастному периоду и полу

Периоды	Зрелый I		Зрелый II		Пожилой	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Возраст	22-35	21-35	36-60	36-55	60-75	55-75
Число лиц	14	10	16	33	1	27

Группу сравнения составили практически здоровые некурящие лица в количестве 25 человек, из них мужчин 12 человек, женщин – 13, средний возраст $42,7 \pm 3,4$ лет, рост $171,7 \pm 2,1$ см, вес $72,8 \pm 3,7$ кг. Частота ОРВИ составляла не более 2 раз в год.

На первом этапе исследования у 23 пациентов саркоидоз был выявлен впервые, у 47 больных заболевание было в активной фазе, 28 пациентов находились в ремиссии, у 3 человек к моменту начала исследования наблюдалось клиническое излечение (лучевая стадия 0).

Согласно рентгенологической классификации J.G. Scadding [161], стадия 0 диагностирована у троих участников исследования (3%), стадия I у восьми (8%), стадия II у пятидесяти (50%), стадия III у тридцати трех (33%) и

стадия IV – у семи (7%). Синдром Лефгрена был определен у 5 (5%) человек.

Наиболее часто пациенты жаловались на чувство слабости, утомляемость. У 57 пациентов слабость была периодической, 20 человек ощущали слабость постоянно, что негативно отражалось на их трудоспособности. В то же время у 23 больных слабости не было. Периодическое нарушение сна отметили 27 пациентов, постоянное 14. Снижение массы тела в течение последних 3 месяцев подтвердили 8 пациентов. На периодическую потливость пожаловались 43 человека, на постоянную 6. Гипертермию до субфебрильных цифр отметили 6 пациентов. На дискомфорт в области спины предъявляли жалобы 20 человек, жжение в межлопаточной области отметили 4, тяжесть в груди 16, невозможность вздохнуть полной грудью 19 человек.

По шкале mMRC у 47 больных наблюдалась одышка легкой степени тяжести, средней тяжести у 10, тяжелая у 5, очень тяжелая у 1. У 37 пациентов жалоб на одышку не было.

На сухой кашель жаловались 20 больных, кашель с мокротой был у 18. У 38 пациентов случались редкие единичные эпизоды дневного кашля, менее 1 эпизода в час наблюдали 9 человек, более 1 эпизода в час – 2, постоянный кашель испытывал 1 больной. На редкие единичные эпизоды ночного кашля пожаловался 21 пациент, менее 1 эпизода в час отмечали 4 больных, более 1 эпизода – 1.

Дискомфорт, неприятные ощущения в области сердца отмечали 18 пациентов; сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца – 24; а боли в сердце ощущали 7 больных.

На снижение остроты зрения пожаловались 42 человека, «затуманивание» зрения отмечали 13, сухость в глазах – 9, светобоязнь испытывали 2 человека. Головокружение отмечали 9 пациентов, чувство тяжести в затылочной области 4, снижение памяти 17, нарастающие со временем головные боли 6, стойкое онемение и боли в конечностях 9, 3 человека отмечали у себя снижение слуха на одно ухо.

Узловые и диффузно-инфильтративные поражения кожи в разные пе-

риоды заболевания отмечали 22 пациента. Увеличение лимфатических узлов различной локализации отмечали 19 больных, увеличение слюнных желез – 6, а увеличение селезенки наблюдалось у 8 пациентов.

Суставной синдром также встречался: жалобы на боли в коленных суставах предъявили 28 пациентов, в голеностопных – 12, в суставах запястья – 7, на дискомфорт в суставах кистей и стоп пожаловались 14 человек.

Сопутствующие заболевания имели 58 больных саркоидозом. У 8 больных в анамнезе была пневмония, гиперреактивность дыхательных путей наблюдалась у 6. Артериальная гипертензия выявлена у 20 человек, ишемическая болезнь сердца – у 3, сахарный диабет 2-го типа – у 3, мочекаменная болезнь у 34, гастрит у 36, язвенная болезнь у 1, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 1.

Аллергические состояния по данным анамнеза были отмечены у 9 пациентов, в том числе у 6 – лекарственная (антибактериальные препараты пенициллинового ряда, никотиновая кислота, витамины группы В), а у 3 – пищевая аллергия (киви, алкоголь, шампиньоны).

При изучении наследственного анамнеза установлено, что в 4% случаев саркоидоз был у членов семьи пациента – его прямых родственников.

Активными курильщиками в настоящее время считали себя 7 человек, индекс курящего человека в среднем составил 7,5 (4,7; 10) пачка/лет. Курильщиками в прошлом были 18 человек.

В 90% случаев были получены данные о социальном статусе пациентов. Среди них 35 человек были офисными работниками (экономисты, менеджеры, бухгалтера, специалисты), 27 пациентов трудились в бюджетной сфере (инженеры, педагоги, медицинские работники), 7 – в сфере обслуживания (парикмахеры, прачки, водители, уборщицы), 4 – военнослужащие, 1 – пожарный, 11 были неработающими пенсионерами, 5 – на момент болезни не работали.

При первом обращении 26 человек отмечали ухудшение состояния, причинами которого 2 пациента назвали климатические факторы (похолода-

ние), 15 – инфекционное заболевание, 7 – стресс, эмоциональное напряжение, 2 – нарушение предписанного режима терапии.

Продолжительное воздействие токсичных веществ на организм (алюминий, цирконий, лаки, краски, газ, тальк, бензин) отметили 12 пациентов; 9 проживали вблизи вредных производств; 9 имели контакт с плесневыми грибами на работе или дома; у 16 условия труда были связаны с загрязнением воздуха мелкими частицами пыли (в том числе растительной), угля, опилок; 7 пациентов отмечали продолжительное воздействие угарного газа, дыма, так как проживали в домах с печным отоплением. Хроническое стрессовое состояние, фобии отметили 21 пациент.

На момент объективного осмотра состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное. Гипертермии зафиксировано не было. Сатурация у пациентов с СОД зафиксирована на уровне 96,7 [96,0;98,0] %. При аускультации у 69 больных прослушивалось везикулярное дыхание, у 32 – жесткое и в 1 случае – ослабленное. У 6 больных выслушивались сухие хрипы, у 3 – влажные, сочетание сухих и влажных наблюдалось у 4 пациентов. Средние значения артериального давления (систолическое $124,7 \pm 0,5$ мм рт.ст., диастолическое – $79,5 \pm 0,3$ мм рт.ст.), частоты сердечных сокращений ($80,0 \pm 0,3$ уд. в 1 мин) не превышали нормальных значений. Индекс массы тела составлял в среднем $26,58 \pm 0,15$ кг/м².

Средние значения показателей клинического анализа крови в общей группе больных саркоидозом были в пределах нормы: эритроциты – $4,8 \pm 0,1 \times 10^9$ /л; гемоглобин – $131,7 \pm 0,5$ г/л; лейкоциты – $6,1 \pm 0,1 \times 10^9$ /л; палочкоядерные – $2,1 \pm 0,1$ %; сегментоядерные – $61,1 \pm 0,3$ %; базофилы – $0,1 \pm 0,1$ %; моноциты – $6,9 \pm 0,1$ %; эозинофилы – $2,4 \pm 0,1$ %; лимфоциты – $27,3 \pm 0,2$ %; тромбоциты – $258,6 \pm 4,7$ Ед/мкл; СОЭ – $16,1 \pm 0,3$ мм/ч. Средние значения показателей биохимического анализа крови у больных СОД были в пределах нормальных значений: АлАт – $28,5 \pm 0,8$ Ед/л; АсАт – $29,7 \pm 2,8$ Ед/л; СРБ – $4,2 \pm 0,3$ мг/л; мочевины – $4,8 \pm 0,1$ ммоль/л; кальций крови общий – $2,32 \pm 0,01$ ммоль/л.

Концентрация гемоглобина была выше нормы у 12 больных, ниже нормы у 19; лейкопения – у 3, лейкоцитоз – у 5; лимфоцитопения – у 9, лимфоцитоз – у 11; моноцитопения – у 10, моноцитоз – у 9; тромбоцитопения – у 4, тромбоцитоз – у 5. Гиперкальциемия была у 2, АЛТ был выше 40 Ед/л у 7 больных.

Средние значения показателей спирометрии форсированного выдоха у больных СОД и у здоровых лиц соответствовали норме (таблица 2), однако ОФВ₁ был достоверно меньше в группе больных СОД. При этом значения ОФВ₁ ниже нижней границы нормы были зарегистрированы только у 10 больных, ОФВ₁ на уровне от 50 до 79% от должных наблюдалось у 9 человек, ниже 50% от должных у 1 больного. В группе больных СОД также регистрировались статистически значимо более низкие значения МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅, отражающих проходимость дистальных бронхов. При индивидуальном анализе данных значения СОС₂₅₋₇₅ <50% от должных наблюдались у 34 пациентов. Значения ФЖЕЛ ниже 80% наблюдались у 15 больных. Снижение ОФВ₁/ЖЕЛ ниже 80% определялось у 12 человек.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей вентиляционной функции легких общей группы больных саркоидозом и группы здоровых

Показатель	Здоровые (n=21)	Больные СОД (n=101)	p
ОФВ ₁ , % долж.	107,4±4,1	98,9±1,8	0,0432
ФЖЕЛ, % долж.	106,4±3,9	99,8±2,2	0,1617
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	101,5±2,3	98,9±0,7	0,1509
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	81,9 [78,8; 85,5]	79,2 [73,0; 83,3]	0,1598
ПОС, % долж.	109,3±6,0	101,7±2,1	0,0713
МОС ₅₀ , % долж.	106,9±6,6	91,4±5,9	0,4111
МОС ₇₅ , % долж.	99,2±9,0	67,2±3,1	0,0009
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	106,5±7,1	83,8±3,1	0,0025
ΔОФВ ₁ , %	5,4[2,1; 6,4]	3,5[0,9; 7,3]	0,5452

Примечание: здесь и далее p-значимость межгрупповых различий.

Средние значения степени отклонения ОФВ₁ у больных СОД и здоровых лиц при проведении бронходилатационной пробы с β₂-адреномиметиком (сальбутамол) не имели значимых различий. При индивидуальной оценке результатов пробы с β₂-адреномиметиком у 11 больных СОД было зафиксиро-

вано отклонение $ОФВ_1$, превышающее границы нормального диапазона (более 12%), что свидетельствовало о положительном бронходилатационном ответе. Среднее значение $\Delta ОФВ_1$ у этих пациентов составило $18,2 \pm 2,2\%$. У большинства пациентов с положительной пробой на бронхолитик отмечалось снижение исходных значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ относительно должных величин, структурные изменения в легких при этом соответствовали преимущественно лучевой стадии III.

При сравнении бронхиального сопротивления и параметров воздушности легких, полученных методом бодиплетизмографии, статистически значимая разница между общей группой больных саркоидозом органов дыхания и здоровыми людьми выявлена по ООЛ и ООЛ/ОЕЛ (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ параметров бодиплетизмографии общей группы больных саркоидозом и группы здоровых

Показатель	Здоровые (n=21)	Больные СОД (n=101)	p
ОЕЛ, % долж.	109 [87;114]	109 [95;123]	0,1519
ВГО, % долж.	104 [91;121]	105 [88;129]	0,1089
ВГО/ОЕЛ, % долж.	99 [85;109]	98 [88;112]	0,3748
ООЛ, % долж.	97 [54;109]	118 [98;150]	0,0010
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	87 [62;104]	110 [94;126]	0,00002
Raw in, % долж.	50 [21;96]	55 [39;90]	0,6227
Raw ex, % долж.	80 [39;91]	62 [44;139]	0,7259

Значения показателей диффузионной способности легких и объемов, измеренных методом разведения гелия, в группах здоровых и больных саркоидозом представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительный анализ показателей диффузионной способности и объемов легких общей группы больных саркоидозом и группы здоровых

Показатель	Здоровые (n=21)	Больные СОД (n=101)	p
ERV-He, л	1,1 [0,9;1,3]	0,8 [0,5;1,1]	0,6415
FRC-He, % долж.	97 [87;105]	86 [74;106]	0,6863
TLC-He, % долж.	97 [83;105]	93 [82;104]	0,4559
RV-He, % долж.	87 [87; 97]	84 [68;103]	0,1967
RVHe/TLCHe, % долж.	82 [75;98]	88 [75;108]	0,0411
DLCO, % долж.	95 [92;98]	97 [85;106]	0,7249
KCO, % долж.	98 [91;102]	103 [93;117]	0,8769
VA, л	5,4 [5,3;6,4]	5,0 [4,1;6,3]	0,5561

Значения DLCO выше нижней границы нормальных значений показателя были зарегистрированы у 72 человек, у 9 больных в границах 60% -79% от должной величины, у 2 больных в пределах 40% - 60%, у 1 – ниже 40%.

Визуально были проанализированы результаты КТ 101 больного СОД. При лучевом обследовании у троих пациентов изменений в легочной ткани и лимфатических узлах не выявлено, изолированное поражение внутригрудных лимфатических узлов было у 8 больных, сочетанное поражение лимфатических узлов и паренхимы легких – у 50, поражение только паренхимы легких – у 33, у 7 больных выявлены преимущественно фиброзные и буллезно-дистрофические изменения. Поражение внутригрудных лимфатических узлов было выявлено у 65 больных, из них у 5 человек поражение было односторонним, преимущественно правой паратрахеальной группы, а для большинства – 60 человек – было характерно двустороннее симметричное увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Средний размер малого вектора патологических внутригрудных лимфатических узлов составлял $15,3 \pm 0,6$ мм, а максимальные размеры, в том числе конгломератов, встречались до 38 мм. Наиболее часто поражались бронхопульмональные (62-95%), правые трахеобронхиальные (60-93%), бифуркационные (56-90%), парааортальные (57-89%) лимфатические узлы. Кальцинирование внутригрудных лимфатических узлов было выявлено у 10 пациентов.

Изменения в легочной ткани были разнообразны. Очаги в легких были выявлены у 65 пациентов. Множественные мелкоочаговые уплотнения с перилимфатическим типом распределения и локализацией преимущественно в верхних и средних отделах легких были выявлены у 48 больных. Единичные хаотично расположенные очаги наблюдались в 26 случаях. Достаточно крупные очаги звездчатой формы с нечеткими контурами определялись у 12 больных. У части пациентов имело место сочетание очагов разных типов.

Изменения в ткани легких были выявлены у 54 больных. Наиболее часто встречалось уплотнение перибронховаскулярного интерстиция с формированием перибронховаскулярных «муфт» – у 38 человек. Поражение пери-

ферического интерстиция по типу лентовидных участков коллабироваия в субплевральных отделах и уплотнений по типу «атолла» встречались редко – у 4 и 2 больных, соответственно. Изменения по типу «матового стекла» обнаружены у 18 человек. Фиброзные изменения тяжистого характера были выявлены у 7 больных СОД, определялись преимущественно перибронховаскулярно в верхних и средних отделах. У 2 пациентов отмечалось формирование грубых прикорневых фиброзных изменений с уменьшением объема легочной ткани и формированием бронхоэктазов. У 1 больного на фоне уплотнений фиброзного характера определялись множественные полиморфные полости. У 32 пациентов были выявлены различные, преимущественно очаговые (27 случаев) и бляшковидные (7 случаев) гранулематозные изменения плевры.

Все пациенты, вошедшие в исследование, проходили амбулаторное лечение на базе консультативно-диагностического отделения клиники ДНЦ ФПД. Системные оральные ГКС – преднизолон и метипред принимали 26 больных, 1 пациент получал инъекционный ГКС дипроспан. Цитостатик метаболического действия метотрексат получали 2 пациента, пентоксифиллин с витамином Е – 13, витамин Е – 49, 10 человек наблюдались без лечения.

4. Методика статистической обработки полученных результатов

Формировалась электронная база данных всех обследуемых пациентов для последующей статистической обработки результатов исследования. Анализ проводили, используя программный пакет «Автоматизированная система диспансеризации» [35].

1. Характеристика вариационных рядов.

Все полученные значения проверяли на соответствие закону нормального распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса [35]. Нормальный тип распределения представляли в виде средней арифметической величины (M), среднего квадратичного (стандартное) отклонения

(σ), стандартной ошибка среднего значения (m), 95%-й доверительный интервал для средних значений ($M \pm m$) [35]. При распределении рядов, отличного от нормального типа, рассчитывали медиану (Me), верхний ($Q3$) и нижний ($Q1$) квартили, представляя в виде $Me (Q1; Q3)$ [35].

2. Критерии различия показателей.

При нормальном типе распределении рядов в выборках использовали параметрический t-критерий Стьюдента (парный, непарный) [35]. Различия считались достоверными при уровне значимости (p) меньше 0,05. Для нахождения p по непарному критерию принимали число степеней свободы $f = n_1 + n_2 - 2$, по парному $f = 2n - 1$ [35]. Для определения достоверности различий в случаях негауссовых распределений использовались непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни [35]. Для парных выборок применялся парный критерий Уилкоксона [35].

3. Анализа распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности [35].

4. Корреляционный анализ.

Для определения связей между случайными показателями строилась матрица корреляции [35] с последующим корреляционным анализом. При нормальном типе распределения рядов рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону (r), значимость которого определяли по таблице граничных значений [35]. В выборках с распределением, отличным от нормального, применяли непараметрические корреляции по Спирмену, Кенделу (R) [35].

5. Регрессионный анализ.

С целью выявления линейной зависимости одного количественного показателя от другого строили уравнения регрессии (пошаговое и множественное) [35].

6. Дискриминантный анализ.

С целью построения прогностических моделей использовался дискри-

миниантный анализ, определяли дискриминантную функцию с вероятностью различий не менее 95% и выводили дискриминантное уравнение [35].

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

3.1. Разработка границ нормы и критериев отклонения от нормы параметров КТ-денситоволюметрии

КТ-денситоволюметрия – метод количественной оценки цифровых данных компьютерной томографии. С целью повышения практической значимости метода были разработаны границы нормы и критерии отклонения основных показателей от нормальных значений, позволяющие определить степень тяжести поражения органов дыхания патологическим процессом. В исследуемую группу были включены 25 здоровых человек европеоидной расы, в том числе 12 мужчин и 13 женщин, средний возраст $42,7 \pm 3,4$ лет, рост $171,7 \pm 2,1$ см, вес $72,8 \pm 3,7$ кг. Все лица на момент исследования и ранее не курили. Критериями исключения были острые и хронические заболевания дыхательной системы, а также заболевания других органов и систем в фазе декомпенсации; ожирение II степени; поражения скелета и нервномышечного аппарата грудной клетки; беременность и кормление грудью.

У лиц, вошедших в исследование, снижения показателей спирометрии ниже уровня условных границ нормальных значений выявлено не было: ФЖЕЛ составила в среднем $106,4 \pm 3,9\%$ долж., ОФВ₁ $106,9 \pm 4,1\%$ долж., ОФВ₁/ЖЕЛ $81,5 \pm 1,2\%$.

Для статистического анализа данных КТ-денситоволюметрии были выбраны суммарные параметры в каждом денситометрическом диапазоне, отражающие изменения в обоих легких: ИВ₂, ИС₂, ИН₂, ИО₂, ЭВ₂, ЭС₂, ЭН₂, ЭО₂, ЭИ₂, ОВ₂.

Статистические характеристики значений параметров КТ-денситоволюметрии представлены в таблице 5.

Диагностически важно не только точно установить величину показателя, но и соотнести эту величину с нормативом [14] с целью оценить, насколько

ко выявленные изменения выходят за границы установленной нормы, обозначая степень нарушений.

Таблица 5 – Статистические величины параметров КТ-денситографии

Показатель	М	σ	m	КВ	5%ДИ ср. зн.	5%ДИ инд. зн.
ИВ ₂ , мл	4567	1311	301	0,3	629	2811
ИС ₂ , мл	806	269	59	0,3	125	544
ИН ₂ , мл	285	59	14	0,2	29	127
ЭВ ₂ , мл	159	111	28	0,7	59	236
ЭС ₂ , мл	1606	529	121	0,3	254	1109
ЭН ₂ , мл	649	217	50	0,3	106	461
ИО ₂ , мл	5375	1281	290	0,2	607	2713
ЭО ₂ , мл	1710	663	161	0,4	341	1405
ИИ ₂	0,82	0,09	0,02	0,11	0,04	0,18
ЭИ ₂	0,12	0,19	0,05	1,48	0,1	0,39
ОВ ₂	0,03	0,01	0,01	0,44	0,01	0,03

Примечание: М – среднее значение, мл; σ – стандартное отклонение; m – стандартная ошибка среднего; КВ – коэффициент вариации; 5% ДИ ср. зн. – 5% доверительный интервал среднего значения; 5% ДИ инд. зн. – 5% доверительный интервал индивидуального значения.

Наиболее широко принято определять норму в пределах 95%-го доверительного интервала [14]. При однонаправленном изменении показателя, когда отклонение от нормы возможно в одну сторону – увеличения или уменьшения, принято использовать односторонний критерий оценки границ нормы [14], то есть при 95%-ом доверительном интервале граница нормы устанавливается в пределах $M \pm \sigma$. Отклонение на величину, превышающую установленную границу, будет считаться патологическим [14,15].

Располагая величиной $M \pm \sigma$, мы составили таблицу критериев нормы и градаций отклонения от нормы основных параметров КТ-денситографии в каждом денситометрическом диапазоне (таблица 6). В области значений больших или меньших, чем $M \pm \sigma$, был установлен ряд градаций отклонения от нормы [14]. Повышение или снижение показателей на $M \pm 1,64\sigma$ считали легким отклонением, на $M \pm 3,0\sigma$ – умеренным, на $M \pm 5,0\sigma$ – значительным, более или менее, чем на $M \pm 5,0\sigma$ – резким (таблица 6).

Таблица 6 – Границы нормы и степени отклонения от нормы показателей КТ-денситоволюметрии

Граница	$M \pm 1\sigma$	$M \pm 1,64\sigma$	$M \pm 3\sigma$	$M \pm 5\sigma$	$>M \pm 5\sigma$
характеристика	норма	легкая	умеренная	значительная	резкая
ИВ ₂ , мл	>3256	3256-2417	2416-634	<635	<634
ИС ₂ , мл	<1075	1076-1247	1248-1612	1613-2149	>2149
ИН ₂ , мл	<344	345-382	383-463	464-581	>581
ЭВ ₂ , мл	<270	271-341	342-491	492-713	>713
ЭС ₂ , мл	<2135	2136-2474	2475-3193	3194-4252	>4252
ЭН ₂ , мл	<866	867-1005	1006-1300	1301-1734	>1734
ИИ ₂	>0,73	0,72-0,67	0,66-0,55	0,54-0,37	<0,37
ЭИ ₂	<0,31	0,32-0,43	0,44-0,69	0,7-1,07	>1,08
ОВ ₂	<0,07	0,07-0,09	0,09-0,13	0,13-0,19	>0,19

На рисунке 6 представлены 3D-модели КТ-денситоволюметрии в соответствии со степенью тяжести изменений в легких.

Таким образом, с помощью разработанного метода КТ-денситоволюметрии появилась возможность перевести визуальные характеристики качественных признаков патологических изменений в легких в точные количественные данные. Предлагаемые границы нормы и отклонения от нормальных значений позволяют определить степень выраженности структурно-функциональных изменений, а, значит, тяжесть заболевания, что имеет большую клиническую значимость в отношении адекватной терапии.

3.2. Количественная оценка и определение степени тяжести структурно-функциональных изменений в общей группе больных СОД

По данным КТ-денситоволюметрии, основные отличия оказались характерны для инспираторных параметров в обоих легких, и еще более значимая статистическая разница наблюдалась при сравнении экспираторных и инспираторных индексов. Инспираторная воздухонаполненность каждого легкого по отдельности и суммарно обоих легких, так же, как и инспираторный объем, в общей группе больных саркоидозом достоверно отличались от показателей в группе здоровых лиц в сторону уменьшения.

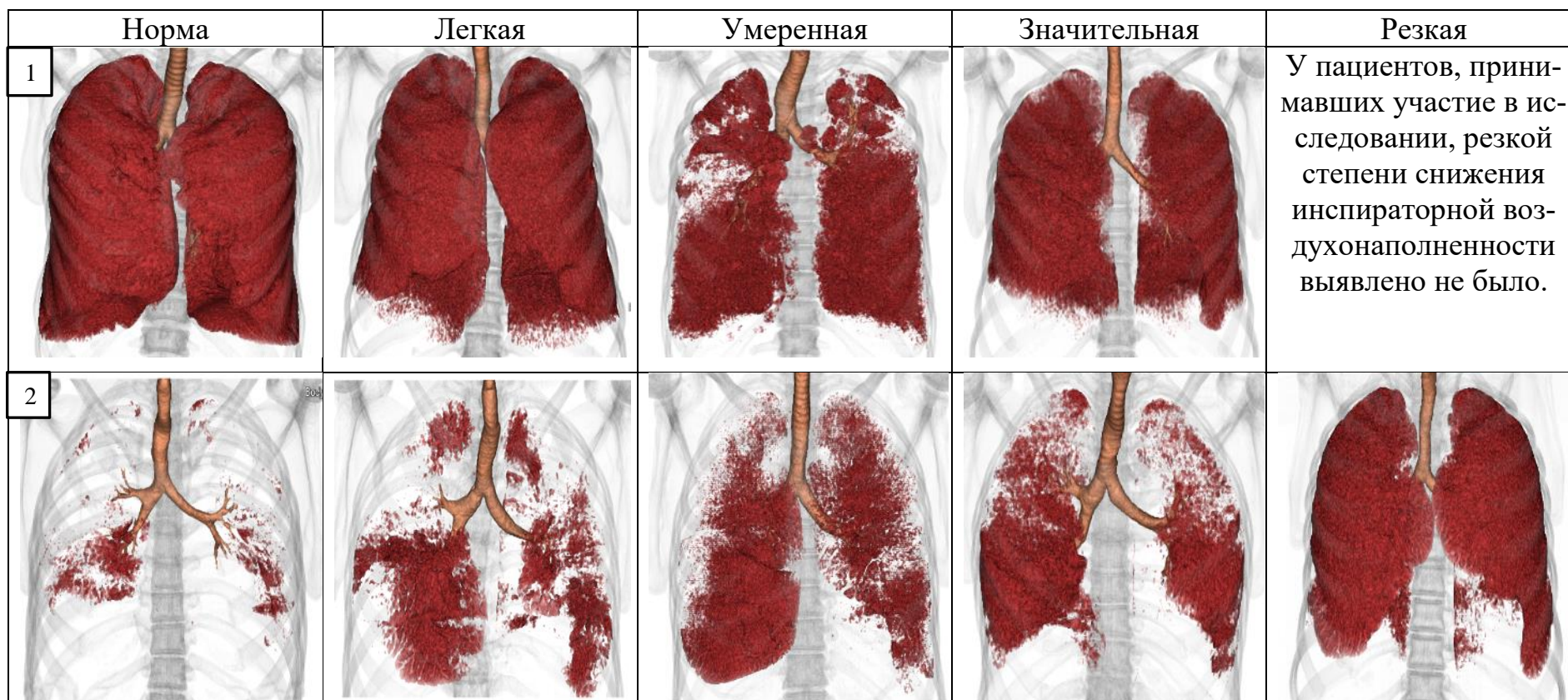


Рисунок 6 – 3D-модели КТ-денситоволюметрии в соответствии со степенью тяжести функциональных (1 – инспираторная воздушность, 2 – экспираторная воздушность, верхний диапазон плотности от -850 HU и ниже) и структурных изменений при СОД (3 – в среднем диапазоне плотности от -850 до -660 HU; и 4 – нижнем диапазоне плотности от -650 до 0 HU).

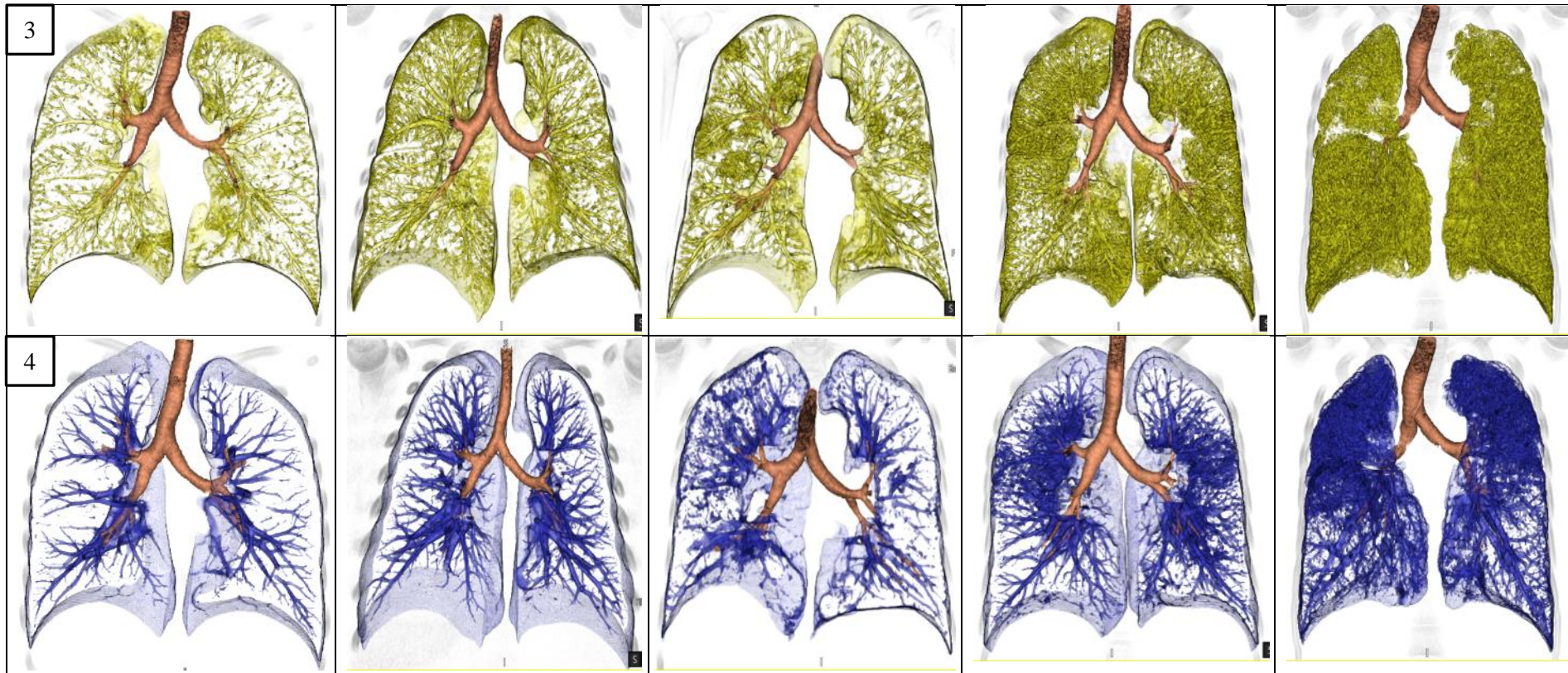


Рисунок 6 – продолжение.

Значения параметров ИСп, ИС₂, отображающие изменения структуры легких, в общей группе СОД были статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц. Уровень значений интегральных параметров, отражающих структурно-функциональные изменения, ИИп, ИИ₂ у больных саркоидозом был достоверно ниже, чем в группе здоровых (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ инспираторных денситометрических показателей общей группы больных саркоидозом и группы здоровых

Показатель	Здоровые (n=21)	Больные СОД (n=101)	p
ИВп, мл	2403±167	1824±72	0,0012
ИВл, мл	2079±162	1629±65	0,0057
ИВ ₂ , мл	4484±329	3456±136	0,0024
ИОп, мл	2848±152	2460±60	0,0086
ИОл, мл	2507±148	2171±56	0,0172
ИО ₂ , мл	5353±300	4631±113	0,0116
ИСп, мл	445±40	642±33	0,0111
ИСл, мл	425±35	662±77	0,2426
ИС ₂ , мл	870±74	1200±63	0,0243
ИНп, мл	146±9	194±21	0,3508
ИНл, мл	133±6	153±7	0,1873
ИН ₂ , мл	279±14	326±15	0,1652
ИИп	0,9[0,8;0,9]	0,7[0,6;0,9]	0,0022
ИИл	0,8[0,8;0,9]	0,8[0,6;0,9]	0,0554
ИИ ₂	0,9[0,8;0,9]	0,8[0,6;0,9]	0,0034

Значения экспираторных показателей, несмотря на видимую разницу, достоверно отличались по меньшему количеству показателей (таблица 8). При сравнении денситометрических показателей экспираторной фазы дыхания достоверно снижались по сравнению с контрольной группой ЭСп, ЭС₂, ЭОп и ЭО₂.

Количественные показатели КТ-денситоволюметрии отражали и анатомические особенности строения легких – значения показателей правого легкого практически всегда были выше, чем левого, при этом выявленная разница статистического значения не имела, следовательно, это позволяет считать изменения в легких симметричными и использовать для диагностики суммарные показатели объемов.

Таблица 8 – Сравнительный анализ экспираторных денситометрических показателей общей группы больных саркоидозом и группы здоровых

Показатель	Здоровые (n=21)	Больные СОД (n=101)	p
ЭВп, мл	86[41; 202]	51[11; 116]	0,6693
ЭВл, мл	53[11; 122]	27[6; 90]	0,2881
ЭВ ₂ , мл	143[69; 210]	85[17; 224]	0,5660
ЭСп, мл	889±66	696±26	0,0036
ЭСл, мл	704±67	644±72	0,2629
ЭС ₂ , мл	1593±130	1274±49	0,0126
ЭНп, мл	330±24	394±15	0,0993
ЭНл, мл	337±26	353±14	0,6108
ЭН ₂ , мл	667±49	738±29	0,3262
ЭОп, мл	1324±304	788±36	0,0100
ЭОл, мл	769±80	723±78	0,0562
ЭО ₂ , мл	1780±163	1452±67	0,0458
ЭИп	0,09[0,05;0,18]	0,07[0,03;0,13]	0,2861
ЭИл	0,09[0,04;0,13]	0,05[0,02;0,12]	0,7327
ЭИ ₂	0,09[0,04;0,16]	0,06[0,02;0,13]	0,4255
ОВп	0,05[0,03;0,07]	0,04[0,01;0,11]	0,1973
ОВл	0,04[0,02;0,06]	0,04[0,01;0,09]	0,1069
ОВ ₂	0,04[0,02;0,07]	0,03[0,02;0,08]	0,1625

Необходимо учитывать, что на денситометрическую плотность легочной ткани могут влиять и физиологические особенности – плотность легких в индивидуальном порядке может варьироваться на 80–100 HU от полного вдоха до конца выдоха [51], но объем легких является основным фактором, влияющим на воспроизводимость как визуальных, так и количественных изменений. Проанализировав полученные данные КТ-денситоволлюметрии, мы пришли к выводу, о том, что несмотря на выявленную статистически достоверную разницу по экспираторным показателям, в отношении структурных изменений в легких наибольшей диагностической значимостью обладают инспираторные показатели объемов. Так, средний денситометрический диапазон включает в себя объем нормальной легочной ткани и объем патологических структур, соответствующих плотностным характеристикам данного диапазона, как, например, визуально малоинтенсивные очаговые уплотнения или изменения по типу «матового стекла», но в фазу полного выдоха плот-

ность нормальной легочной ткани физиологически повышается и, таким образом, экспираторные количественные параметры могут некорректно отображать увеличение объема в выбранном диапазоне, что может быть принято за патологические изменения структуры легких.

Среди экспираторных денситометрических параметров наиболее значимы, на наш взгляд, показатели объемов верхнего диапазона плотности, отражающие воздухонаполненность легких на выдохе, позволяющие судить о гиперинфляции – важном факторе нарушения газообменной функции органа, отражающем нарушения проходимости преимущественно на уровне дистальных бронхов.

Определение инспираторной воздухонаполненности не менее важно для определения нарушений внешнего дыхания при СОД, наибольший диагностический интерес представляет снижение инспираторных объемов верхнего денситометрического диапазона, что характерно для рестриктивных нарушений.

Были оценены показатели КТ-денситоволюметрии у 101 пациента с СОД: ИВ₂, ИС₂, ИН₂, ЭВ₂, ИИ₂, ЭИ₂ и ОВ₂. В результате сопоставления значений параметров установленным границам нормальных значений и критериям отклонения от нормы получено соотношение в процентах (рисунок 7).

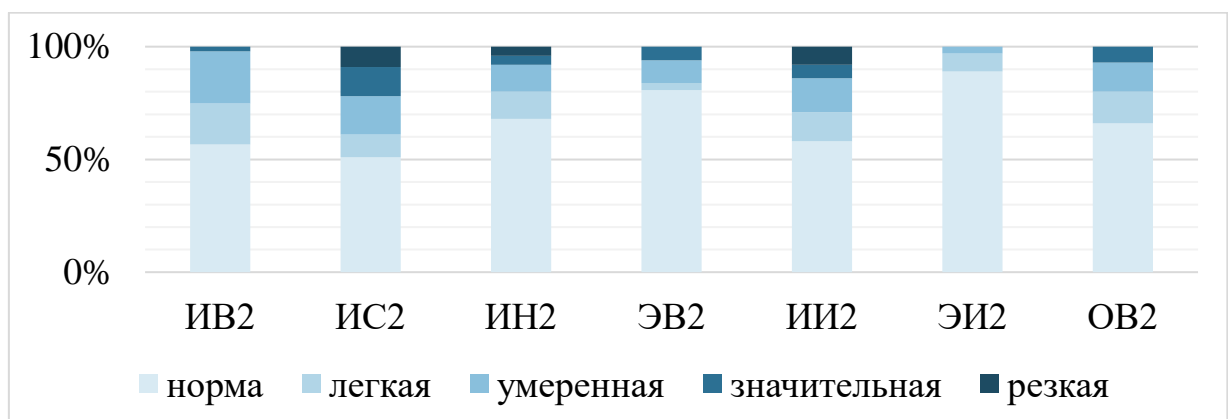


Рисунок 7 – Процентное соотношение степеней тяжести структурных и функциональных изменений в легких у больных СОД согласно градациям отклонений от нормальных значений параметров КТ-денситоволюметрии.

По данным КТ-денситоволюметрии, у больных СОД инспираторная воздухонаполненность была снижена почти в половине случаев, что свидетельствует о рестриктивном типе функциональных нарушений. При этом увеличение экспираторной воздухонаполненности, как проявление обструктивных изменений, наблюдалось у 1/5 пациентов. Обратимые структурные изменения, отображаемые средним денситометрическим диапазоном, наблюдались практически у каждого второго, в объеме от легкой степени тяжести до резкой. У четверти пациентов наблюдались частично обратимые и необратимые структурные изменения в нижнем диапазоне плотности с преобладанием легкой и умеренной степеней тяжести. Индексы распределились соответственно выявленным изменениям.

Таким образом, у больных СОД индивидуальные значения количественных показателей структурных и функциональных изменений и соотношение их в зависимости от диапазона очень вариабельны. При определении степени тяжести изменений необходимо дифференцировать показатели, отражающие изменения структуры, от показателей, характеризующих функцию органа, и интерпретировать их отдельно. Степень тяжести функциональных нарушений может не соответствовать степени тяжести структурных изменений. Градации изменений показателей воздухонаполненности характеризуют степень рестриктивных изменений в легких на вдохе и гиперинфляции на выдохе. Степень тяжести структурных изменений в среднем диапазоне плотности отражает объем патологических изменений, по денситометрическим характеристикам сходным с плотностью нормальной легочной ткани, что определяет вероятность обратимости этих изменений. Уплотнения легочной ткани, по характеристикам соответствующие нижнему диапазону плотности, как правило, соответствуют необратимым фиброзным изменениям, соответственно. При определении степени тяжести структурных изменений необходимо указывать денситометрический диапазон.

3.3. Показатели КТ-денситоволюметрии и функциональных легочных тестов у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от стадии заболевания

Структурные изменения органов дыхания при саркоидозе весьма разнообразны [6], ведут к неизбежным нарушениям функции внешнего дыхания. Выраженность структурно-функциональных нарушений в свою очередь определяет тяжесть заболевания, прогноз и эффективность терапии.

С целью оценки диагностической значимости количественных параметров КТ-денситоволюметрии в сравнении с функциональными легочными тестами больные СОД (n=101) по результатам визуальной (качественной) оценки данных КТ были разделены на 5 групп, согласно классификации J.G.Scadding [161]: в группу 1 вошли пациенты со стадией 0 (рентгенологическая норма); группа 2 включала стадию I (двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия без поражения паренхимы легких); группа 3 – стадию II (двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия в сочетании с характерными для саркоидоза паренхиматозными изменениями); группа 4 – стадию III (паренхиматозные изменения без вовлечения внутригрудных лимфатических узлов); группа 5 – стадию IV (признаки фиброза легких). На рисунке 8 представлено соотношение больных по стадиям СОД согласно критериям классификации J.G.Scadding.

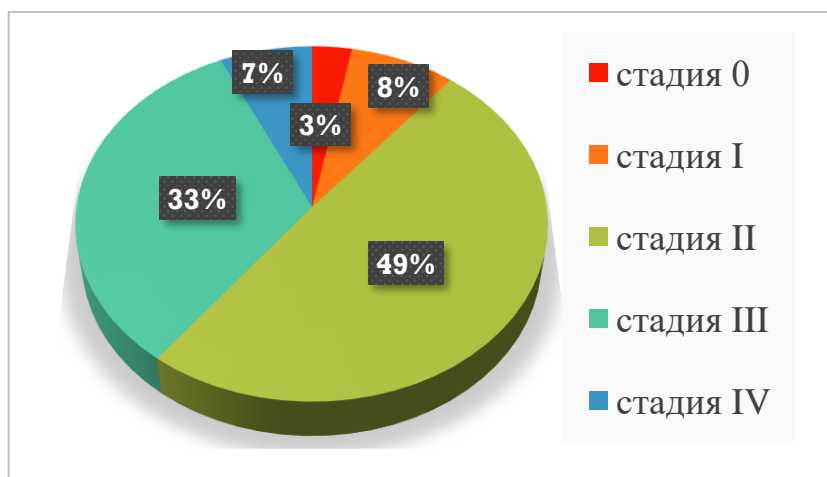


Рисунок 8 – Соотношение больных СОД по стадиям (J.G.Scadding).

Легочный саркоидоз был классифицирован в стадии 0 у 3 участников исследования, в стадии I у – 8, в стадии II у – 50, в стадии III у – 33 и в стадии IV – у 7. В преобладающем большинстве среди больных саркоидозом были женщины.

Как видно из таблицы 9, больные саркоидозом органов дыхания были достоверно старше по возрасту и с более высокой массой тела в сравнении со здоровыми людьми. Лица 1 и 2 групп со стадиями 0 и I соответственно были самыми молодыми по возрасту, а группа 5 – с пациентами IV стадии – оказалась самой возрастной, статистически значимо отличалась от группы здоровых, групп 1, 2 и 3. Среди больных 5 группы в большинстве мужчины, в остальных группах преобладали лица женского пола. Пациенты из групп 3 и 4 были значимо ниже ростом в сравнении с группой здоровых, а пациенты из группы 2 значимо отличались большей массой тела.

На момент исследования наибольший процент курящих среди больных в настоящее время выявлен в группе 3, курение в прошлом чаще всего отмечали пациенты из группы 5. Клиническая характеристика пациентов и сравнительный анализ возрастных, антропометрических данных и фактора курения представлены в таблице 9. Был проведен межгрупповой сравнительный анализ параметров спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и показателей КТ-денситоволюметрии, а также по отношению к группе здоровых лиц.

У пациентов группы 1 и группы 2 между показателями спирометрии в сравнении со здоровыми существенных различий не выявлено, все значения были в границах условной нормы. У пациентов 3 группы в сравнении со здоровыми людьми регистрировалось статистически достоверное снижение $ОФВ_1$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ и увеличение отношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$. В 4 группе из показателей спирометрии форсированного выдоха, характеризующих проходимость дистальных бронхов, достоверно сниженным в сравнении со здоровыми лицами оказался $МОС_{75}$, а в 5 группе – $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$.

Таблица 9 – Клиническая характеристика обследуемого контингента в зависимости от стадии СОД

Показатель		Здоровые (n=21)	Больные СОД (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
Возраст, лет		38,5[27,5;50,5]	47,5[37,0;57,0] p=0,0012	38,5[37,0;40,0]	37,0[32,0;51,0]	48,0[37,0;58,0] p=0,0023	47,5[36,5;53,5] p=0,0286	59,0[52,0;63,0] p=0,0004 P ₂ =0,0066 P ₃ =0,0256 p ₄ =0,0127
Пол, %	муж.	52%	30%	33%	13%	30%	24%	57%
	жен.	48%	70%	67%	87%	70%	76%	43%
Рост, см		168,5 [163,0;177,5]	165,5 [160,0;175,0]	172,5 [167,0; 178,0]	165,0 [158,0;170,5] p=0,0480	165,0 [160,0;175,0] p=0,0064	166,0 [160,0;170,5] p=0,0278	164,5 [159,0;176,0]
Вес, кг		69,5[59,0;86,0]	80,0[68,0;95,0] p=0,0399	77,0[74,0;80,0]	93,0[72,0;99,5] p=0,0438	82,0[70,0;95,0]	80,0[60,0;88,5]	74,0[69,0;80,0]
Курение, %	нет	100% (21)	79% (80)	100% (3)	88% (7)	78% (39)	85% (28)	71% (5)
	есть	0% (0)	5% (5)	0% (0)	0% (0)	8% (4)	3% (1)	0% (0)
	ранее	0% (0)	16% (16)	0% (0)	12% (1)	14% (7)	12% (4)	29% (2)

Примечание: здесь и далее p – значимость различий в сравнении с группой здоровых; p₂ – в сравнении с группой 1; p₃ – в сравнении с группой 2; p₄ – в сравнении с группой 3.

В группе 5 показатель проходимости бронхов среднего калибра $МОС_{50}$ был значимо ниже, чем в группе здоровых лиц и группе 1 (таблица 10), также от группы здоровых более низким значением отличался показатель $ОФВ_1/ЖЕЛ$.

Таблица 10 – Показатели вентиляционной функции больных в зависимости от стадии СОД

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	77,7±3,8	82,9±1,5	77,2±1,1	76,7±2,8	↓74,0±3,7 p=0,0191
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, % долж.	95,8±7,3	102,0±2,1	↑97,6±1,2 p=0,0033	99,2±1,6	91,7±7,2
$ФЖЕЛ$, % долж.	109,7±6,5	99,6±7,7	99,4±2,0	100,6±5,7	97,7±12,3
$ОФВ_1$, % долж.	104,6±8,3	100,2±6,1	↓97,1±1,9 p=0,0156	102,5±4,6	90,3±11,4
$ПОС$, % долж.	108,3±17,2	101,9±5,3	102,4±2,9	104,2±4,2	91,4±14,3
$МОС_{50}$, % долж.	77,6±16,3	98,1±4,9	93,2±11,3	92,8±7,0	↓65,6±12,0 p=0,0055
$МОС_{75}$, % долж.	76,1±11,0	76,5±6,0	↓61,1±4,2 p=0,005	↓71,8±6,5 p=0,0149	↓60,3±13,2 p=0,0394
$СОС_{25-75}$, % долж.	81,0±14,0	93,7±5,6	↓79,5±4,1 p=0,001	89,8±6,7	↓67,1±13,0 p=0,0130
$\Delta ОФВ_1$, %	4,2 [1,6;4,9]	5,9 [3,8;9,1]	3,1 [1,0;7,5]	4,0 [2,0;9,1]	1,5 [0,01;4,0]

Примечание: здесь и далее знаки ↓/↑ отражают снижено или повышено указанное значение параметра относительно группы сравнения.

При сравнении величин бронхиального сопротивления и параметров воздухонаполненности легких, полученных методом бодиплетизмографии, статистически значимой разницы в сравнении с группой здоровых и общей группой больных СОД, а также разницы между группами, сформированными в соответствии со стадией, выявлено не было (таблица 11).

Ни в одной из групп больных СОД не выявлено изменений диффузионной способности легких и объемов, измеренных методом разведения гелия. Также не определена и межгрупповая статистически значимая разница значений показателей в сравнении с группой здоровых и общей группой больных СОД (таблица 12).

Таблица 11 – Сравнительный анализ показателей воздухонаполненности легких и бронхиального сопротивления методом бодиплетизмографии у больных в зависимости от стадии СОД

Показатель	ОЕЛ,% долж.	ВГО,% долж.	ВГО/ОЕЛ,%долж.	ООЛ,%долж.	ООЛ/ОЕЛ,%долж.	Raw _{вдох} ,%	Raw _{выдох} ,%
Группа 1	110 [109;112]	102 [98;102]	91 [86;94]	111 [95;123]	99 [85;109]	115[95;134]	151 [125;176]
Группа 2	119 [108;129]	102 [92;143]	104 [89;114]	124 [104;180]	117 [102;137]	40 [37;72]	50 [34;88]
Группа 3	103 [92;117]	106 [88;116]	98 [87;105]	106 [94;139]	103 [93;119]	60 [44;123]	69 [55;171]
Группа 4	113 [96;126]	109 [90;136]	102 [86;116]	123 [99;152]	113 [95;130]	50 [30;91]	59 [41;122]
Группа 5	88 [84;109]	96 [93;112]	107 [97;114]	102 [83;137]	124 [88;125]	61 [28;63]	51 [46;57]

Таблица 12 – Сравнительный анализ показателей диффузионной способности и объемов легких у больных в зависимости от стадии СОД

Показатели	ERV-He, л	TLC-He, %	FRC-He, %	RV/TLC-He, %	DLCO, %	KCO, %	VA, л	RV-He, %
Группа 1	0,2 [0,2;0,2]	99 [53;113]	81 [42;107]	67 [66;93]	85 [82;105]	83 [81;90]	5,3 [5,2;6,2]	71 [70;112]
Группа 2	0,8 [0,6;1,0]	103 [85;106]	94 [86;112]	94 [72;11]	98 [81;110]	91 [85;96]	5,9 [5,6;6,7]	103[79;119]
Группа 3	0,6 [0,4;0,9]	88 [78;100]	83 [69;103]	89 [77;106]	96 [83;103]	105 [98;117]	4,5[4,0;6,10]	80 [69;101]
Группа 4	1,0 [0,6;1,8]	95 [83;107]	88 [76;106]	88 [76;109]	102 [88;107]	102 [99;126]	5,2[4,4;6,4]	85 [66;103]
Группа 5	1,1 [0,5;1,7]	93 [85;114]	86 [81;111]	82 [72;91]	100 [95;122]	111 [107;112]	6,6[4,8;12,9]	75 [64;105]

В сравнении с функциональными методами исследования КТ-денситолюметрия имеет преимущество в том, что с помощью количественных показателей позволяет оценить структурно-функциональные нарушения как суммарно в обоих легких, так и в каждом легком по отдельности.

Основные статистические отличия оказались характерны для инспираторных показателей в обоих легких. Еще более значимая статистическая разница наблюдалась при сравнении экспираторных и инспираторных индексов (таблица 13). Достоверной разницы показателей в группах 1 и 2 выявлено не было. Значения ИВп, ИВ₂ в 3 и 4 группах были статистически достоверно меньше, чем в группе здоровых. В группе 3 также были снижены в сравнении со здоровыми лицами уровни ИВл, ИОп, ИО₂. Выявлено достоверное отличие значений в сторону увеличения от группы здоровых: ИСп в 3, 4 и 5 группах; ИСл значимо отличался в 3 и 5 группах. Значения ИНп, ИН₂ в 3 и 5 группах были достоверно выше, чем в группе здоровых. При этом в 5 группе показатели ИНл и ИН₂ значимо отличались в сторону увеличения от 2, 3 и 4 групп. ИИп, ИИ₂ в 3 и 5 группах был достоверно ниже, чем в группе здоровых; значимо ниже его уровня у здоровых лиц был ИИл в 3 группе, показатели ИИп, ИИл были значимо ниже, чем в группе 1.

При анализе денситометрических показателей экспираторной фазы дыхания выявлено, что в сравнении с группой здоровых достоверно сниженными были значения ЭВп, ЭВ₂ в группе 2, ЭСп в 3, 4 и 5 группах, ЭС₂ во 2,3 и 4 группах, ЭОп в 3 и 4 группах, ЭО₂ во 2 группе, ЭИп, ЭИл, ЭИ₂ и ОВп во 2 группе. В сторону повышения достоверно изменился только ЭНп в 5 группе. По некоторым показателям была определена и межгрупповая достоверная разница значений: ЭВп и ЭВ₂ в 3 группе был значимо выше, чем в 1 группе; ЭСп, ЭС₂ группы 2 отличались в сторону снижения с показателями общей группы, ЭСл 3 группы был достоверно ниже, чем в общей и 1 группе; ЭОп, ЭОл, ЭО₂ во 2 группе был достоверно ниже, чем в общей группе, как и ОВп в 3 и 4 группах. В сторону увеличения изменились только ЭИл и ЭИ₂ в 3 группе относительно группы 1 (таблица 14).

Таблица 13 – Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии инспираторной фазы дыхания у больных в зависимости от стадии СОД

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
ИВп, мл	2550±374	1794±307	↓1773±92, p=0,0008,	↓1943±124, p=0,0299	1581±392
ИВл, мл	2385±379	1542±277	↓1590±84, p=0,0045	1744±109	1444±354
ИВ ₂ , мл	4935±753	3335±583	↓3369±174, p=0,0018	↓3688±231, p=0,0467	3025±734
ИОп, мл	2981±373	2414±221	↓2417±85, p=0,0104	2555±88	2389±299
ИОл, мл	2776±392	2080±194	2135±79	2281±85	2145±297
ИО ₂ , мл	5758±765	4494±414	↓4552±162, p=0,0137	4836±170	4534±580
ИСп, мл	430±83	621±147	↑639±36, p=0,0028	↑638±70, p=0,0486	↑808±147, p=0,0048
ИСл, мл	391±71	539±126	751±144	585±69	↑700±160, p=0,0283
ИС ₂ , мл	822±153	1159±272	↑1184±68, p=0,0092	1222±138	↑1508±298, p=0,0102
ИНп, мл	137±13	145±12	↑176±8, p=0,0259	233±62	↑275±74, p=0,0141
ИНл, мл	135±18	128±9	155±8	155±167	↑224±66, p=0,0404
ИН ₂ , мл	289±47	273±20	↑332±15, p=0,0394	325±36	↑p ₁ =0,0211 ↑p ₄ =0,0303 ↑p ₅ =0,0184 ↑499±140, p=0,0228 ↑p ₁ =0,0089 ↑p ₄ =0,0114 ↑p ₅ =0,0078
ИИп	0,9[0,8;0,9]	0,8[0,3;0,9]	↓0,7[0,6;0,8],p=0,0001	↓0,8[0,7;0,9], p ₂ =0,0383	↓0,6[0,5;0,8],p=0,0236
ИИл	0,9[0,8;0,9]	0,6[0,1;0,9]	↓0,8[0,7;0,8],p=0,0232	↓0,8[0,7;0,9], p ₂ =0,0498	0,7[0,5;0,8]
ИИ ₂	0,8[0,4;0,8]	0,8[0,3;0,9]	↓0,8[0,7;0,8],p=0,0009	0,8[0,7;0,9]	↓0,7[0,5;0,8],p=0,0236

Таблица 14 – Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии экспираторной фазы дыхания у больных в зависимости от стадии СОД

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
ЭВп, мл	81 [48;128]	21 [16; 28], p=0,004	56 [13;103], p ₂ =0,0324	34 [3; 109]	89,0[8; 320]
ЭВл, мл	36 [23; 103]	14 [4; 27]	34 [14;90]	18 [4; 86]	20 [4; 201]
ЭВ ₂ , мл	49 [5; 261]	40 [21; 48], p=0,0215	110 [25; 180], p ₂ =0,0234	49 [5; 261]	149 [10; 500]
ЭСп, мл	995±91	620±63, p ₁ =0,0112	718±37, p=0,0194	674±49, p=0,0104	628±87,
ЭСл, мл	837±114	1302±853	605±32, p _{1,2} =0,0419	554±43	p=0,0385
ЭС ₂ , мл	1832±205	1104±131, p=0,0378, p ₁ =0,0168	1323±67, p=0,0483	1228±90, p=0,0214	564±105 1192±189
ЭНп, мл	267±59	399±46	389±19	415±33	474±80,
ЭНл, мл	274±56	336±33	346±18	382±30	p=0,0371
ЭН ₂ , мл	542±114	731±74	754±36	773±66	425±92 899±172
ЭОп, мл	1021±108	626±72, p ₁ =0,0161	786±46, p=0,0118	774±65, p=0,0356	879±236
ЭОл, мл	811±149	507±76, p ₁ =0,0266	674±39	674±39	742±199
ЭО ₂ , мл	1832±142	1160±146, p=0,0361, p ₁ =0,0159	1480±83	1396±121	1623±399
ЭИп	0,09 [0,05;0,16]	0,03 [0,02;0,04],p=0,0094	0,07 [0,03;0,13]	0,08 [0,04;0,12]	0,08 [0,01;0,31]
ЭИл	0,05 [0,03;0,10]	0,02 [0,01;0,04],p=0,0295	0,06[0,03;0,1],p ₁ =0,0344	0,04 [0,01;0,12]	0,04 [0,01;0,37]
ЭИ ₂	0,07 [0,04;0,14]	0,03 [0,02;0,04],p=0,0355	0,07 [0,04;0,1],p ₁ =0,0344	0,06 [0,01;0,14]	0,07 [0,01;0,27]
ОВп	0,1 [0,03;0,2]	0,01 [0,01;0,02],p=0,0044	0,04[0,02;0,07],p ₁ =0,017	0,05[0,02;0,2],p ₁ =0,026	0,15 [0,01;0,22]
ОВл	0,06 [0,02;0,10]	0,01 [0,01;0,03]	0,03 [0,02;0,08]	0,05 [0,01;0,09]	0,16 [0,01;0,25]
ОВ ₂	0,07 [0,02;0,14]	0,01 [0,01;0,02]	0,04 [0,02;0,08]	0,04 [0,02;0,11]	0,13 [0,07;0,25]

При сравнении показателей КТ-денситоволюметрии с установленными границами нормы и критериями отклонения от нормальных значений выявлено: в группе 1 показатели соответствовали норме, в группах 2, 3 и 4 находились в границах нормы, но определялись структурные изменения в среднем диапазоне плотности легкой степени; в группе 5 выявлены нарушения инспираторной воздухонаполненности в сторону снижения легкой степени за счет умеренных структурных изменений в среднем диапазоне плотности и значительных структурных изменений в нижнем диапазоне, экспираторно-инспираторный индекс имел значительную степень отклонений от нормы.

По данным корреляционного анализа, в общей группе больных СОД установлено наличие достоверных связей между показателями воздухонаполненности легких и проходимости бронхов, полученных при спирографии, бодиплетизмографии и диффузиометрии, с показателями КТ-денситоволюметрии. Так, IB_2 , IO_2 с высокой достоверностью положительно коррелировали с ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ПОС. Показатель IB_2 достоверно взаимосвязан с $МОС_{75}$. У показателей $ЭВ_2$, $ЭО_2$, $ЭС_2$, $ЭИ_2$, $ОВ_2$ определены достоверные отрицательные связи с $ОФВ_1/ЖЕЛ$ (%) и $СОС_{25-75}$. У $ИС_2$, $ИН_2$ установлены достоверные отрицательные связи с ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, а у $ИН_2$ еще и с ПОС, и $СОС_{25-75}$ (таблица 15). Отрицательные корреляционные взаимосвязи были обнаружены между IB_2 и RV/TLC ($r=-0,23$; $p=0,0363$), IO_2 и RV/TLC ($r=-0,24$; $p=0,0278$). Показатели IB_2 и IO_2 достоверно положительно коррелировали с $ERV-He$, $FRC-He$, $RV-He$ и $DLCO$. IB_2 отрицательно коррелировал с $TLC-He$. У показателя $ЭВ_2$ определена взаимосвязь с $RV-He$. Показатель $ЭО_2$ достоверно положительно коррелировал с $RV-He$, $DLCO$, $RV-He/TLC-He$ (таблица 16).

Таким образом, значения параметров КТ-денситоволюметрии общей группы больных СОД и в группах по классификации J.G. Scadding отличались от группы здоровых пациентов. Также были выявлены и межгрупповые статистически значимые различия.

Таблица 15 – Корреляционные связи параметров КТ-денситометрии и функции внешнего дыхания у больных СОД

Показатель	ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, %, долж.	ОФВ ₁ , %, долж.	ПОС, %, долж.	МОС ₇₅ , %, долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , %, долж.
ИВ ₂ , мл	–	r=0,39 p=0,0002	r=0,38 p=0,0003	r=0,36 p=0,0005	r=0,22 p=0,0417	–
ЭВ ₂ , мл	RS=-0,45 p<0,0001	–	–	–	–	RS=-0,39 p=0,0002
ЭО ₂ , мл	r=-0,41 p=0,0001	–	–	–	–	r=-0,28 p=0,0075
ИО ₂ , мл	–	r=0,30 p=0,0047	r=0,26 p=0,0140	r=0,35 p=0,0009	–	–
ИС ₂ , мл	–	r=-0,29 p=0,0066	r=-0,33 p=0,0016	–	–	–
ЭС ₂ , мл	r=-0,32 p=0,0023	–	–	–	–	r=-0,26 p=0,0169
ИН ₂ , мл	–	r=-0,29 p<0,0001	r=-0,45 p<0,0001	r=-0,24 p=0,0247	–	r=-0,22 p=0,0398
ЭН ₂ , мл	–	r=0,28 p=0,0079	–	–	–	–
ЭИ ₂	RS=-0,43 p=0,0001	–	–	–	–	RS=-0,36 p=0,001
ОВ ₂	RS=-0,57 p<0,0001	–	–	–	–	–

Таблица 16 – Корреляционные взаимосвязи показателей КТ-денситоволюметрии и диффузионной способности легких у больных СОД

Показатель	ERV-He	FRC-He	RV-He	DLCO	TLC-He	RV-He/TLC-He
ИВ ₂ , мл	r=0,51 p=0,0092	r=0,27 p=0,0127	r=0,22 p=0,0466	r=0,38 p=0,0004	r=-0,23 p=0,0363	–
ЭВ ₂ , мл	–	–	RS=0,27 p=0,0121	–	–	–
ИО ₂ , мл	r=0,63 p=0,0008	r=0,28 p=0,0097	r=0,22 p=0,0444	r=0,35 p=0,0011	–	–
ЭО ₂ , мл	–	–	r=0,32 p=0,0036	r=0,22 p=0,0493	–	r=0,26 p=0,0181

Необходимо отметить, что значения количественных показателей в группах по классической классификации не всегда последовательно изменя-

лись в зависимости от стадии. Это можно объяснить тем, что рентгенологическая классификация J.G. Scadding основана на принципе наличия или отсутствия качественного признака (измененных лимфатических узлов, структурных изменений легочной ткани), имеет обобщенное значение в отношении характерных для саркоидоза рентгенологических паттернов и, следовательно, не учитывает объем поражения легочной паренхимы, тем самым, никак не отображая функциональные нарушения.

3.4. Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии и функциональных легочных тестов у больных саркоидозом органов дыхания при различных типах стратификации

Последовательный переход из стадии в стадию от I к IV по J.G. Scadding, как правило, не наблюдается, у больных в разные периоды течения заболевания дифференцируются патологические изменения, характерные для нескольких стадий. Отклонения от нормальных значений функциональных параметров дыхания наблюдаются у некоторых пациентов даже при I стадии саркоидоза, а при морфологическом исследовании у этих пациентов обнаруживают саркоидные гранулемы в легочной ткани [27].

Нами предложена стратификация больных СОД по сочетанию качественных рентгенологических признаков заболевания (паттернов). Как было описано ранее, выделяют семь основных паттернов изменений легочной паренхимы при саркоидозе. Наличие очагов (в том числе на плевре) может быть единственным проявлением поражения легочной паренхимы у трети пациентов. Остальные паттерны, как правило, встречаются в сочетании, и достаточно сложно определить доминирующую индивидуальную значимость. Необходимо отметить, что важную клиническую роль при СОД имеет лимфаденопатия, присутствие которой свидетельствует об активности патологического процесса с возможным регрессом патологических изменений в динамике. Когда происходит уменьшение размеров лимфатических узлов, но

при этом сохраняются или нарастают изменения в легких, по принципу стадийности это означает переход в III стадию заболевания – это, так называемая, точка невозврата, когда полный регресс патологических изменений в легких уже невозможен [2]. В этом состоит прогностическое клиническое значение классификации J.G. Scadding, которая дает приблизительную оценку вероятности разрешения заболевания через 5 лет [71], принцип которой мы используем в предлагаемом варианте стратификации в нашем исследовании.

Мы разделили пациентов на 5 групп (5 типов комбинации рентгенологических паттернов), объединив принцип последовательного увеличения объема поражения (по визуальной оценке данных КТ) и принцип прогнозирования по J.G. Scadding, основанный на вовлечении в патологический процесс лимфатических узлов: группа А (29 человек) – нет изменений или очаговые уплотнения в паренхиме легких без увеличения лимфатических узлов; группа В (35 человек) – увеличение лимфатических узлов без изменений в паренхиме легких или/и увеличение лимфатических узлов и очаговые уплотнения; группа С (21 человек) – диссеминация и увеличение лимфатических узлов или/и диссеминация, крупные фокусы, матовое стекло и увеличение лимфатических узлов; группа D (9 человек)– диссеминация без увеличения лимфатических узлов или/и очаговые уплотнения, консолидации без увеличения лимфатических узлов; группа E (7 человек) – необратимые фиброзные изменения и увеличение/изменение (уплотнение, кальцификация) лимфатических узлов. Объединение пациентов в данные группы основывалось только на визуальной (качественной) оценке данных КТ.

Оценивая антропометрические данные больных СОД после распределения в соответствие с рентгенологической картиной (таблица 17) видно, что пациенты из группы E были достоверно старше, чем здоровые, пациенты групп А и В отличались от здоровых тем, что были ниже ростом, а масса тела пациентов из группы В была достоверно выше, чем у здоровых и пациентов групп А и С. Во всех группах, кроме E, преобладали лица женского пола.

Таблица 17 – Клиническая характеристика больных СОД, стратифицированных по рентгенологическим паттернам

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа E (n=7)	
Возраст, лет	46,5±2,2	46,3±2,3	46,1±2,9	45,5±5,1	↑55,7±4,9 p=0,0025	
Пол, %	муж.	31%	20%	38%	22%	57%
	жен.	69%	80%	62%	78%	43%
Рост, см	↓166,7±1,3 p=0,0116	↓164,3±1,6 p=0,0017	168,7±2,3	165,7±4,7	166,8±4,6	
Вес, кг	79,3±3,5	↑89,7±3,5 p=0,005 p ₂ =0,0408	↓78,0±3,9 p ₃ =0,0366	86,3±9,36	75,2±3,0	

На рисунке 9 представлено соотношение КТ-картины вариантам стратификации. Показано, что стадия 0 соответствует типу А, стадия I соответствует типу В; 58% больных со II стадией были отнесены к типу В в связи с минимальными изменениями в паренхиме легких, остальные соответствовали типу С; 72% больных со стадией III были отнесены к типу А соответственно объему изменений в легких, остальные к типу D; а все пациенты со стадией IV соответствовали типу E.

По данным спирометрии, у пациентов группы А значения $МОС_{75}$ были достоверно ниже, чем у здоровых (таблицы 10,18), но в сравнении с группой 3 значения $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ достоверно отличались в сторону увеличения.

В группе В обнаружилось достоверное снижение $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ по сравнению с группой здоровых лиц, $МОС_{75}$ была также достоверно ниже, чем в группе А. В группе С значения $ОФВ_1$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ были достоверно снижены в сравнении с группой здоровых; $ОФВ_1$ также был достоверно ниже в сравнении с группой А.

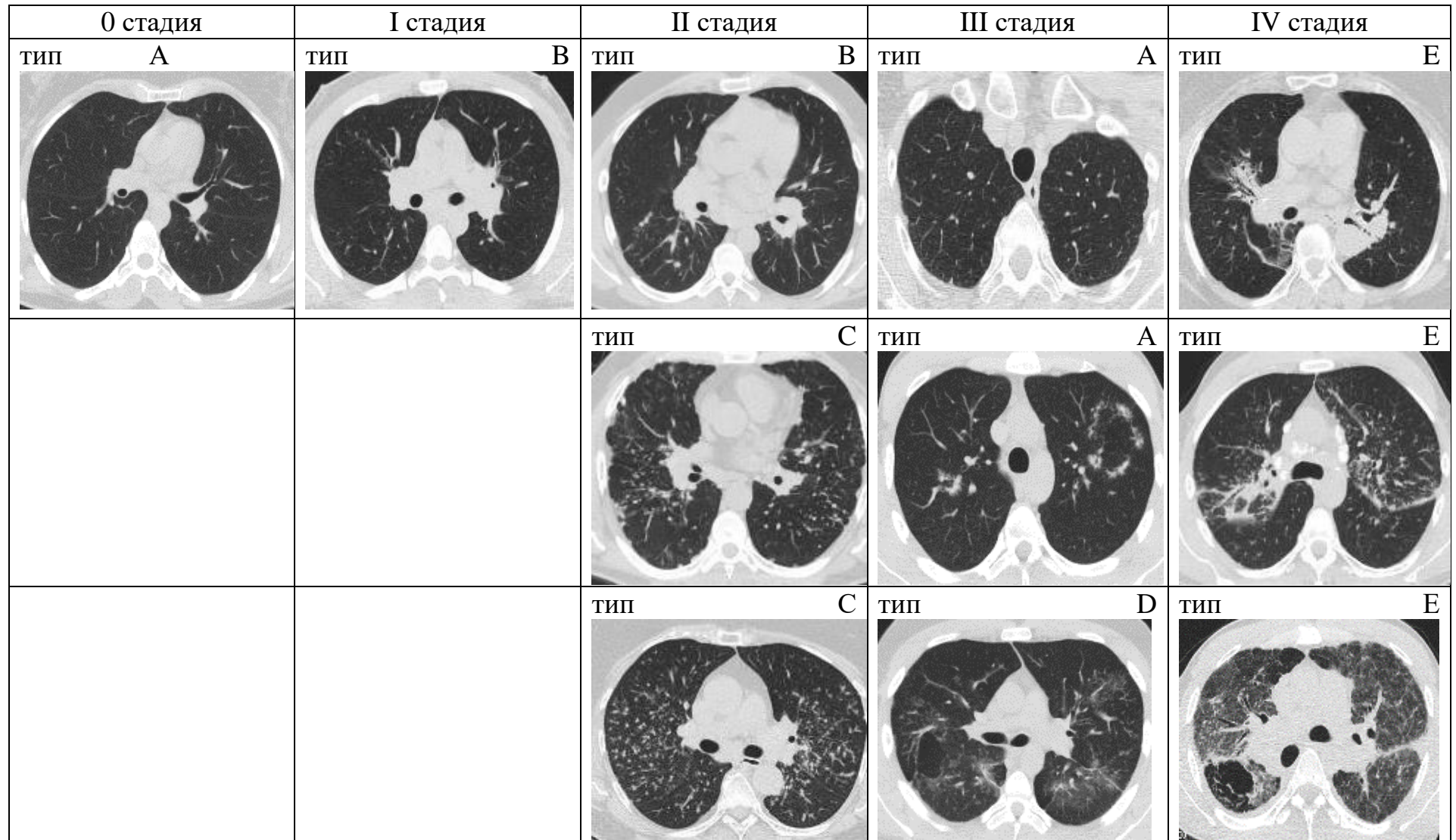


Рисунок 9 – Соотношение рентгенологической картины СОД при разных подходах к стратификации.

Таблица 18 – Сравнительный анализ показателей спирографии в группах, стратифицированных по рентгенологическим паттернам

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ОФВ ₁ , % долж.	↑106,1±3,8 p ₈ =0,0396	99,1±2,5	↓94,4±3,1 p=0,0231 p ₂ =0,0341	92,1±4,0	90,3±11,4
ФЖЕЛ, %долж.	103,1±5,6	100,6±3	96,5±3,1	99,1±3,5	97,7±12,3
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	77,6±1,8	78,8±1,2	79,2±1,5	↓74,7±1,5 p=0,0059 p ₂ =0,0394	↓74,0±3,7 p=0,0191 p ₇ =0,0303
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	101,4±1,4 ↑p ₈ =0,0293	97,5±1,2	91,7±7,2	97,5±2,8	↓92,9±8,7 p=0,0126 p ₇ =0,0247
ПОС, % долж.	107,6±3,2	101,6±3,2	103,2±4,7	89,1±6,8 ↓p ₂ =0,0142	91,4±14,3
МОС ₅₀ , % долж.	95,2±6,7	100,0±15,1	87,1±7,3	68,2±5,0 ↓p=0,0022	65,6±12,0 ↓p=0,0055
МОС ₇₅ , % долж.	↓77,9±6,1 p=0,0486 ↑p ₈ =0,0301	↓62,1±5,0 p=0,0002 p ₂ =0,0428	↓87,1±7,3 p=0,0131	↓49,8±5,1 p=0,0037 p ₂ =0,0303	↓60,3±13,2 p=0,0394
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	↑94,0±6,2 p ₈ =0,0166	↓81,6±4,3 p=0,0026	↓83,6±7,1 p=0,0291	↓65,4±5,5 p=0,0028 p ₂ =0,0296	↓67,1±13,0 p=0,0130
ΔОФВ ₁ , %	4,0 [0,01; 7,8]	3,6 [1,0; 7,5]	2,6 [1,0; 6,3]	2,0 [2,5; 9,8]	↓1,5 [0,01; 4,0] p=0,0435

Примечание: здесь и далее p₇ – значимость различий в сравнении с группой 2; p₈ – значимость различий в сравнении с группой 3.

В группе D выявлена статистически значимая разница показателей ОФВ₁/ЖЕЛ (%), МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ в сравнении с группой здоровых лиц; ОФВ₁/ЖЕЛ (%), ПОС, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ были достоверно ниже, чем в группе А. В группе Е значения ОФВ₁/ЖЕЛ (%), МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅, ΔОФВ₁ были достоверно ниже, чем в группе здоровых (таблица 10, 18), а ОФВ₁/ЖЕЛ (%) ниже, чем во 2 группе (таблицы 10,18).

При сравнительном анализе показателей спирографии в группах, в за-

висимости от стадии, в 3 группе по сравнению со здоровыми выявлено достоверное снижение $ОФВ_1$ ($p=0,0156$), $МОС_{75}$ ($p=0,005$) и $СОС_{25-75}$ ($p=0,001$). У пациентов 4 группы достоверно сниженным оказался лишь $МОС_{75}$ ($p=0,0149$), в 5 группе – $МОС_{50}$ ($p=0,0260$).

Стратификация пациентов с СОД по рентгенологическим паттернам выявила большее количество показателей спирометрии, имевших достоверные различия как с группой здоровых, так и между группами СОД, чем стратификация по стадиям, которая выявила разницу с группой здоровых только в 3 и 4 группах. При этом деление на группы по рентгенологическим паттернам определило статистически значимые различия в каждой группе.

На рисунке 10 представлено соотношение основных параметров спирометрии в группах, согласно рентгенологическим паттернам. Прослеживаются тенденции к снижению значений от типа А к типу Е, что соответствует увеличению объема патологических изменений в паренхиме легких.

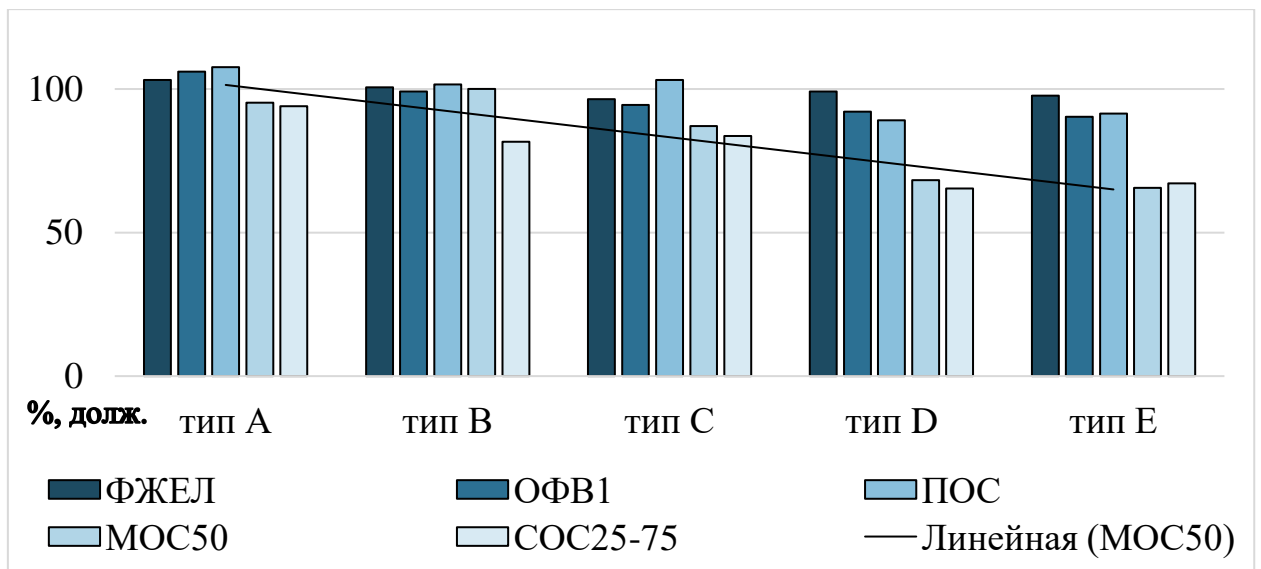


Рисунок 10 – Соотношение спирометрических параметров в группах, согласно типу сочетания рентгенологических паттернов.

Для сравнения на рисунке 11 представлено соотношение соответствующих параметров спирометрии в группах, согласно стадии. Очевидно, что последовательных тенденций нет.

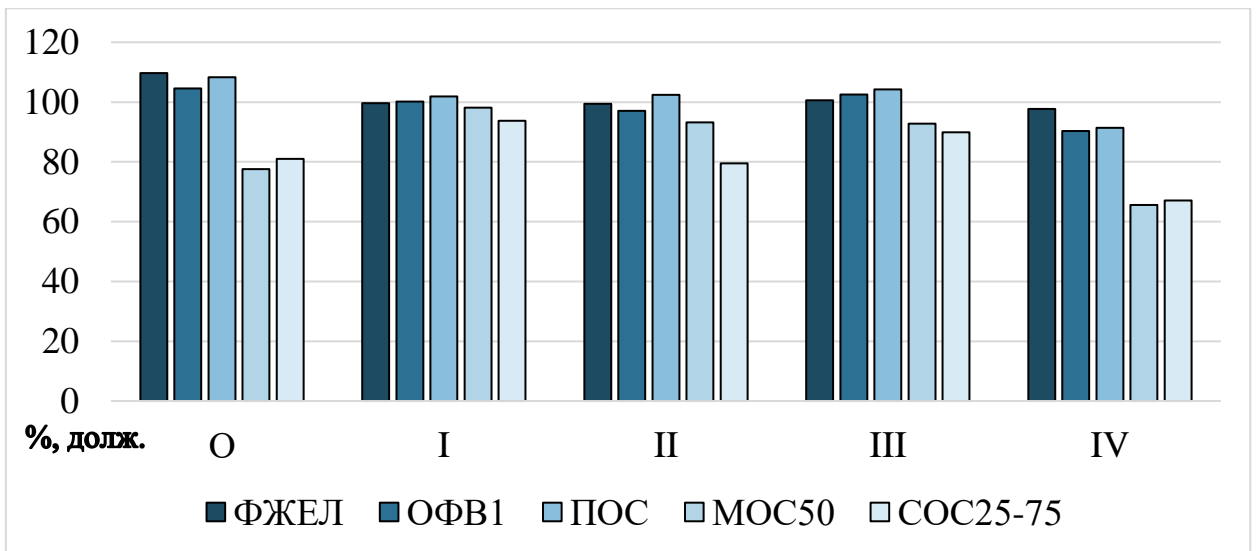


Рисунок 11 – Соотношение параметров ФВД в группах, согласно стадии.

При сравнении показателей бодиплетизмографии в группах по рентгенологическим паттернам статистически значимой разницы не выявлено ни в сравнении с группой здоровых и общей группой, ни в сравнении с группами по стадиям, также не выявлено и межгрупповой разницы в значениях показателей (таблица 19).

Таблица 19 – Показатели бодиплетизмографии в группах, стратифицированных по рентгенологическим паттернам

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа E (n=7)
ОЕЛ, % долж.	114[103;125]	114[96;123]	101 [92; 113]	100 [92; 121]	88 [83; 108]
ВГО, % долж.	105 [85; 135]	102[88;122]	106 [91; 113]	98 [92; 133]	96 [93; 112]
ООЛ, % долж.	115 [98; 148]	121[98;145]	111 [97; 125]	118[104;150]	102 [83; 137]
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	106[93;125]	112[93;121]	104[94;120]	116[107;125]	124[88; 126]
ВГО/ОЕЛ, % долж.	98 [82; 114]	94 [89; 107]	99 [90; 114]	101[99;108]	107 [97;14]
Raw in, %	51 [30; 93]	53 [38; 116]	61 [28; 63]	68 [50; 113]	74 [43;145]
Raw ex, %	59 [38; 128]	64 [43; 150]	51 [46; 57]	81 [54; 162]	92 [56; 126]
Росс, кПас/л	0,2 [0,2; 03]	0,3 [0,2;0,4]	0,2 [0,1; 0,3]	0,3 [0,1;0,5]	0,3 [0,2; 0,4]

Ни в одной из групп больных СОД не выявлено изменений диффузионной способности легких и объемов, измеренных методом разведения гелия (таблица 20).

Таблица 20 – Показатели диффузионной способности и объемы легких в группах, стратифицированных по рентгенологическим паттернам

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ERV-He, л	0,9 [0,3; 1,1]	0,5 [0,4; 0,7]	1,1 [1,0; 1,8]	0,9 [0,3;1,8]	1,1 [0,5;1,7]
TLC-He, %	96 [86; 108]	92 [85; 104]	87 [76; 101]	95 [82; 106]	86 [84; 100]
FRC-He, %	89 [73; 106]	83 [72; 103]	98 [79; 109]	85 [75; 112]	85 [78; 86]
RV-He, %	85 [70; 106]	91 [72; 104]	82 [69; 99]	87 [63; 100]	71 [68; 82]
RV/TLC-He, %	87 [73; 109]	98 [76; 110]	89 [76; 106]	84 [76; 102]	85 [78; 97]
DLCO, %	102 [86;110]	97[85;103]	88 [84; 102]	102[89;104]	96 [94; 103]
KCO, %	103 [84;120]	102 [95;118]	104 [93;116]	102[94;110]	110[103;112]
VA, л	5,2 [4,5; 6,2]	5,0 [4,1; 6,2]	4,8 [4,1; 6,5]	5,3 [4,0;7,2]	5,6 [4,0; 7,6]

По данным КТ-денситоволюметрии, по всем инспираторным показателям выявлена статистически значимая разница между группами пациентов с саркоидозом (таблица 21). Группа А значимо отличалась в сторону увеличения от общей группы саркоидоза по показателям ИВп, ИВл, ИВ₂; от группы 3 в сторону увеличения по показателям ИВп, ИВл, ИВ₂, ИОп, ИО₂ и в сторону уменьшения по ИНл, ИН₂; и от группы 5 в сторону уменьшения по ИНл, ИН₂.

Группа В значимо отличалась в сторону уменьшения от контрольной группы по показателям ИВп, ИВл, ИВ₂, ИОп, ИОл, ИО₂; от группы А по показателям ИВп, ИВ₂, ИОп, ИОл, ИО₂, ИИп, ИИл, ИИ₂; от группы 1 по показателям ИВп, ИВ₂; от группы 3 по показателям ИНп, ИН₂; от группы 5 по показателям ИНп, ИНл, ИН₂; в сторону увеличения от контрольной группы по показателям ИСп, ИС₂. Группа С имела статистически значимые различия с группой А в сторону увеличения по показателям ИНп, ИН₂, в сторону уменьшения по показателям ИИп, ИИл, ИИ₂; с группой В в сторону увеличения по показателям ИНл, ИН₂.

Таблица 21 – Сравнительный анализ инспираторных показателей КТ-денситоволюметрии в группах, стратифицированных по рентгенологическим паттернам

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа E (n=7)
ИВП, мл	2161±136 p ₁ =0,0284 p ₈ =0,0171	1740±121 p=0,0019 p ₂ =0,0238 p ₆ =0,0363	1783±127	1593±139 p ₂ =0,0432	1581±392 p=0,034
ИВЛ, мл	1930±125 p ₁ =0,0308 p ₈ =0,0219	1534±110 p=0,0057	1610±118	1419±132 p ₂ =0,0478	1444±354
ИВ ₂ , мл	4091±258 p ₁ =0,0287 p ₈ =0,019	3282±229 p=0,0033 p ₂ =0,0198 p ₆ =0,0494	3393±242	3012±269 p ₂ =0,0435	3025±734 p=0,0492
ИОП, мл	2687±98 p ₈ =0,0476	2383±102 p=0,0110 p ₂ =0,038	2467±125	2264±153 p ₂ =0,0457	2389±299
ИОЛ, мл	2376±101	2076±96 p=0,0136 p ₂ =0,0354 p ₆ =0,0499	2196±114	2024±169	2145±297
ИО ₂ , мл	5063±198 p ₈ =0,0427	4459±197 p=0,0120 p ₂ =0,0356	4662±237	4287±319	4534±580
ИСП, мл	557±75	634±53 p=0,0158	683±58	671±74	808±147 p=0,0024
ИСЛ, мл	500±69	550±44	1063±332	605±77	700±160 p=0,0183
ИС ₂ , мл	1057±143	1176±95 p=0,0308	1269±115	1276±150	1508±298 p=0,0057
ИНП, мл	209±69	154±6 p ₈ =0,0384 p ₁₀ =0,0010	209±15 p ₂ =0,0002	204±24 p ₂ =0,0045	275±74 p=0,0078 p ₂ =0,0010 p ₈ =0,0044

Таблица 21 – продолжение

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ИНл, мл	131±7 $p_8=0,0325$ $p_{10}=0,0101$	137±5 $p_{10}=0,0060$	184±16 $p_1=0,0012$ $p_3=0,0008$	169±18 $p_2=0,0245$ $p_3=0,0177$	224±66 $p=0,0274$ $p_1=0,0227$ $p_2=0,0101$ $p_3=0,0061$ $p_8=0,0303$ $p_9=0,0202$
ИН ₂ , мл	270±15 $p_8=0,0081$ $p_{10}=0,0034$	291±11 $p_8=0,0438$ $p_{10}=0,0024$	394±30 $p_2=0,0002$ $p_3=0,0003$	374±42 $p_2=0,0070$ $p_3=0,0075$	499±140 $p=0,0138$ $p_1=0,0098$ $p_2=0,0034$ $p_3=0,0024$ $p_8=0,0114$ $p_9=0,0088$
ИИп	0,9 [0,8; 0,9]	0,7 [0,6; 0,9] $p_2=0,0065$	0,7 [0,7; 0,8] $p_2=0,0001$	0,7 [0,6; 0,8] $p_2=0,0121$	0,6 [0,5; 0,8]
ИИл	0,9 [0,8; 0,9]	0,8 [0,6; 0,8] $p_2=0,0046$	0,7 [0,7; 0,8] $p_2=0,0007$	0,7 [0,6; 0,8] $p_2=0,0097$	0,7 [0,5; 0,8]
ИИ ₂	0,9 [0,8; 0,9]	0,8 [0,6; 0,7] $p=0,0062$ $p_2=0,0137$	0,7 [0,7; 0,8] $p_2=0,0214$	0,7 [0,6; 0,8] $p_2=0,0198$	0,7 [0,5; 0,8] $p=0,0114$

Примечание: здесь и далее p_6 – значимость различий в сравнении с группой 1; p_9 – значимость различий в сравнении с группой 4; p_{10} – значимость различий в сравнении с группой 5.

Группа D достоверно отличалась от группы А в сторону уменьшения по показателям ИВп, ИВл, ИВ₂, ИОп; ИИп, ИИл, ИИ₂; в сторону увеличения по показателям ИНп, ИНл, ИН₂; от группы В в сторону увеличения по показателям ИНл, ИН₂. Группа Е имела достоверные отличия с контрольной группой в сторону уменьшения по показателям ИВп, ИВ₂, ИИ₂; в сторону увеличения по показателям ИСп, ИСл, ИС₂, ИНп, ИНл, ИН₂; с группой А и группой 3 в сторону увеличения ИВп, ИВл, ИВ₂, ИОп, ИО₂, ИНл, ИН₂ (таблица 21).

При сравнении денситометрических показателей экспираторной фазы

дыхания достоверно снижались по сравнению с контрольной группой следующие показатели: ЭОп в группе В; ЭСп в группах В и Е; ЭС₂ в группе В; ЭНп в группе Е (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительный анализ экспираторных показателей КТ-денситоволюметрии в группах, стратифицированных по рентгенологическим паттернам

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ЭВп, мл	69 [10; 148]	34 [13; 106] p ₂ =0,0220	66 [23; 96]	15 [2; 122]	89 [8; 319]
ЭВл, мл	30 [6; 134]	29 [7; 89]	54 [14; 98]	11 [2; 44]	20 [4; 201]
ЭВ ₂ , мл	99 [15; 343]	52 [20; 159]	134 [33; 193]	28 [4; 157]	149 [11; 501]
ЭОп, мл	889±66	782±57 p=0,0316	786±64	537±97 p ₂ =0,0143 p ₄ =0,0472	879±201
ЭОл, мл	937±248	650±49	684±59	457±73 p ₄ =0,0428	742±200
ЭО ₂ , мл	1588±126	1460±101	1470±121	995±168 p ₂ =0,0264 p ₃ =0,0464 p ₄ =0,0410	1623±400
ОВп	0,04 [0,02; 0,11]	0,04 [0,01; 0,06]	0,04 [0,02; 0,05]	0,06 [0,01; 0,12]	0,15 [0,01; 0,22]
ОВл	0,04 [0,01; 0,09]	0,03 [0,02; 0,06]	0,03 [0,01; 0,08]	0,02 [0,01; 0,05]	0,16 [0,05; 0,25]
ОВ ₂	0,03 [0,02; 0,10]	0,03 [0,02; 0,07]	0,03 [0,02; 0,05]	0,05 [0,01; 0,07]	0,13 [0,11; 0,23]
ЭСп, мл	768±48	723±42 p=0,0302	716±56	479±80 p ₂ =0,0069 p ₃ =0,0145 p ₄ =0,0294	628±87 p=0,0443 p ₆ =0,0375
ЭСл, мл	617±46	770±195	619±51	435,9±183,2	564±105
ЭС ₂ , мл	1384±93	1307±78 p=0,0490	1334±106	915±142 p ₂ =0,0198 p ₃ =0,0321 p ₄ =0,0384	1192±189

Таблица 22 – продолжение

Показатель	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ЭНп, мл	337±24 p ₁₀ =0,0352	366±24	438±26 p ₂ =0,7090	498±64 p ₂ =0,0072 p ₃ =0,0276	474±80 p=0,0269 p ₂ =0,0352
ЭНл, мл	317±21	327±20	384±26 p ₂ =0,0450	430±62 p ₂ =0,0323 p ₃ =0,0495	425±92
ЭН ₂ , мл	626±47 p ₁₀ =0,0380	691±43	823±51 p ₂ =0,0075	928±125 p ₂ =0,0098 p ₃ =0,0326	899±172 p ₂ =0,0380
ЭИп	0,09 [0,05; 0,12]	0,04 [0,03; 0,11]	0,09 [0,03; 0,12]	0,04 [0,01; 0,17]	0,08 [0,01; 0,31]
ЭИл	0,05 [0,01; 0,16]	0,05 [0,02; 0,08]	0,08 [0,03; 0,13]	0,03 [0,01; 0,05]	0,03 [0,01; 0,05]
ЭИ ₂	0,08 [0,04; 0,80]	0,04 [0,03; 0,12]	0,09 [0,04; 0,11]	0,02 [0,01; 0,13]	0,07 [0,01; 0,27]

ЭВп в группе В был значимо ниже, чем в группе А. ЭОп в группе D был значимо ниже, чем в группах А и С. ЭОл в группе D был значимо ниже, чем в группе С. Показатели ЭО₂, ЭСп и ЭС₂ в группе D были ниже, чем в группах А, В, С. Показатели ЭНп, ЭН₂ в группе А были достоверно меньше, чем в группы 5. Показатели ЭНп, ЭНл, ЭН₂ в группе С были достоверно выше, чем в группе А, а в группе D выше, чем в группах А и В. ЭНп и ЭН₂ в группе Е были выше, чем в группе А.

На рисунке 12 графически изображены значения основных показателей всех денситометрических диапазонов, количественно отражающие патологические изменения, в зависимости от стадии заболевания. Очевидно, что четких последовательных закономерностей, характеризующих прогрессирование как структурных, так и функциональных нарушений от стадии к стадии, нет. Следовательно, стадийность при саркоидозе не дает понимания лечащему врачу об объеме, распространенности и степени тяжести структурных поражений органов дыхания при саркоидозе.

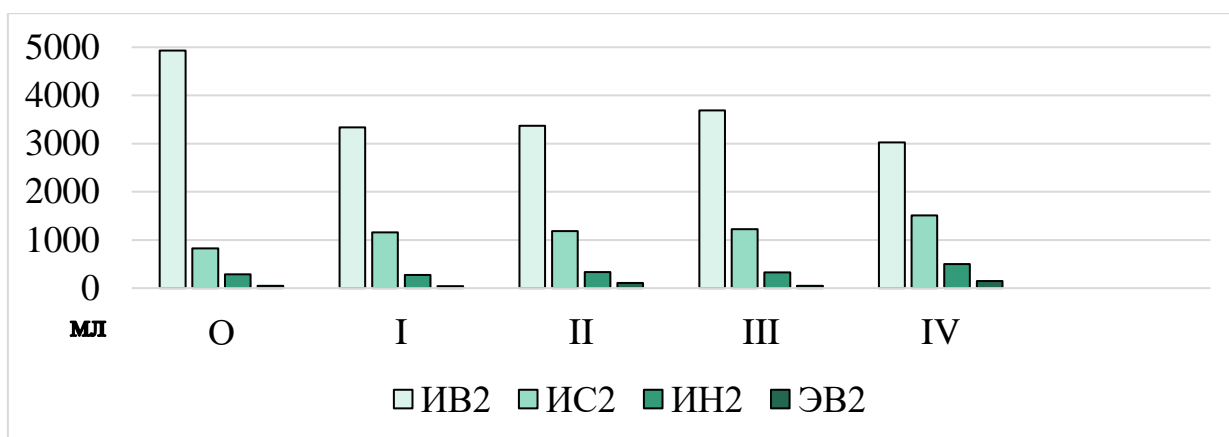


Рисунок 12 – Параметры КТ-денситоволюметрии в зависимости от стадии СОД.

При распределении пациентов в группы, согласно типу сочетания рентгенологических паттернов, мы прослеживаем последовательное увеличение или снижение значений количественных параметров, отражающих как структурные, так и функциональные изменения (рисунок 13).

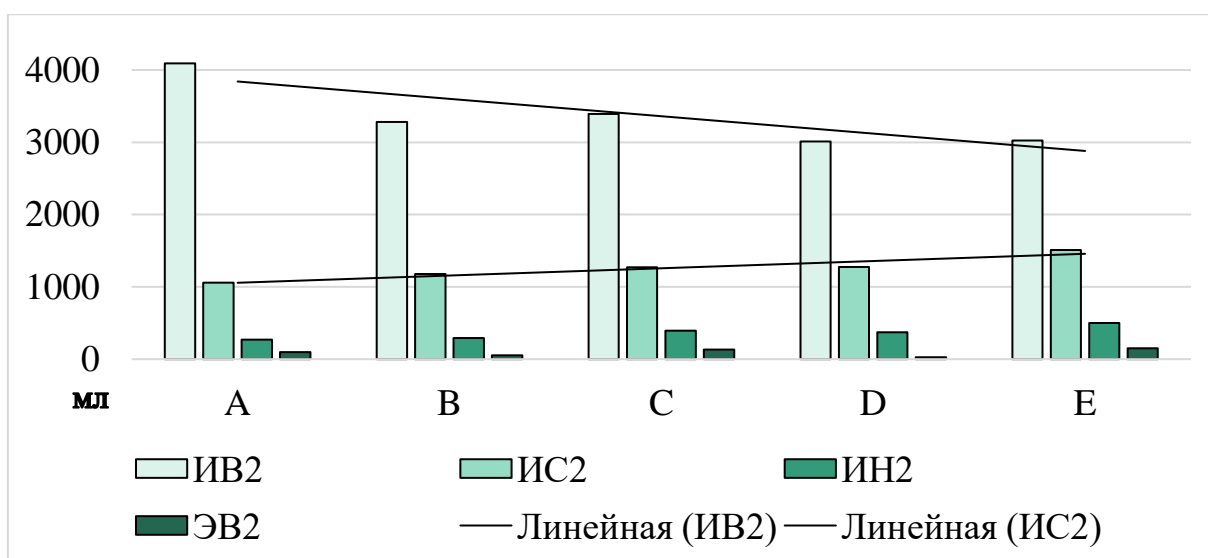


Рисунок 13 – Параметры КТ-денситоволюметрии в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов.

При сопоставлении среднегрупповых значений показателей КТ-денситоволюметрии в группах, распределенных в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов, с установленными границами нормы определено, что в группах А и В значения показателей находились в пределах допустимой нормы; в группе С показатели, отражающие функциональные изме-

нения находились на уровне нормальных значений, а показатели объемов структурных изменений в среднем и нижнем диапазонах плотности соответствовали умеренной степени тяжести; в группе D наблюдались функциональные нарушения легкой степени тяжести, проявляющиеся уменьшением инспираторной воздухонаполненности, а также структурные изменения умеренной степени тяжести в среднем диапазоне плотности и легкой – в нижнем; в группе E обозначились функциональные нарушения на уровне легкой степени тяжести, умеренные структурные изменения в среднем и значительные – в нижнем диапазонах плотности.

При корреляционном анализе в группе А установлено наличие достоверных связей между показателями воздухонаполненности легких и проходимости бронхов, полученных при спирографии, бодиплетизмографии и диффузиометрии, с показателями КТ-денситоволюметрии. Показатель ИВ₂ с высокой достоверностью коррелировал с ФЖЕЛ ($r=0,4$; $p=0,0455$) и ОФВ₁ ($r=0,4$; $p=0,0368$), ИО₂ с ФЖЕЛ ($r=0,39$; $p=0,0489$) и ОФВ₁ ($r=0,4$; $p=0,0404$). У показателей ЭО₂ и ЭН₂ определены достоверные связи с ОФВ₁/ЖЕЛ в % (соответственно, $r=-0,44$; $p=0,0226$ и $r=0,45$; $p=0,0179$), МОС₅₀ (соответственно, $r=-0,54$; $p=0,0033$ и $r=0,41$; $p=0,0337$) и СОС₂₅₋₇₅ (соответственно, $r=-0,46$; $p=0,0154$ и $r=0,38$; $p=0,0477$). У ЭВ₂ установлена достоверная отрицательная связь с ОФВ₁/ЖЕЛ в %. ЭС₂ отрицательно коррелировал с показателями МОС₅₀ ($r=-0,56$; $p=0,0026$) и СОС₂₅₋₇₅ ($r=-0,46$; $p=0,0159$). У показателя ЭИ₂ выявлены достоверные отрицательные связи с ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($R_s=-0,49$; $p=0,0157$) и МОС₅₀ ($R_s=-0,45$; $p=0,0269$). ОВ₂ положительно коррелировал с ФЖЕЛ ($r=0,45$; $p=0,0466$).

Выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между параметрами бодиплетизмографии и КТ у пациентов группы А: ИВ₂ и ООЛ/ОЕЛ ($r=-0,44$; $p=0,0209$), ИО₂ и ООЛ/ОЕЛ ($r=-0,52$; $p=0,0053$). В группе В также установлено наличие достоверных связей между показателями воздухонаполненности легких и проходимости бронхов, полученных при спирографии

и бодиплетизмографии, с показателями КТ-денситоволюметрии: ИВ₂ достоверно коррелировал с ФЖЕЛ ($r=0,46$; $p=0,0114$), ИО₂ с ПОС ($r=0,39$; $p=0,0339$). Достоверные отрицательные и положительные корреляции определены между ЭВ₂ и ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($R_s=-0,68$; $p<0,0001$), ЭВ₂ и МОС₇₅ ($R_s=-0,59$; $p=0,0006$), ЭВ₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($R_s=-0,72$; $p<0,0001$); ЭО₂ и ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($r=-0,75$; $p<0,0001$), ЭО₂ и МОС₇₅ ($r=-0,51$; $p=0,004$), ЭО₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($r=-0,58$; $p=0,0007$); ЭС₂ и ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($r=-0,7$; $p<0,0001$), ЭС₂ и МОС₇₅ ($r=-0,48$; $p=0,0067$), ЭС₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($r=-0,56$; $p=0,0013$); ЭН₂ и ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($r=0,48$; $p=0,0070$), ЭН₂ и МОС₇₅ ($r=0,47$; $p=0,0092$), ЭН₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($r=0,47$; $p=0,0089$); ЭИ₂ и ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($R_s=-0,6$; $p=0,0006$), ЭИ₂ и МОС₇₅ ($R_s=-0,57$; $p=0,0016$), ЭИ₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($R_s=-0,69$; $p=0,0001$); ОВ₂ и ОФВ₁/ЖЕЛ в % ($R_s=-0,57$; $p=0,0038$), ОВ₂ и МОС₅₀ ($R_s=-0,53$; $p=0,0083$), ОВ₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($R_s=-0,64$; $p=0,0008$).

Положительные корреляционные взаимосвязи определены между параметрами вентиляционной функции легких и показателями КТ-денситометрии у пациентов из группы С: ИО₂ и МОС₇₅ ($r=0,54$; $p=0,0208$), ИО₂ и СОС₂₅₋₇₅ ($r=0,47$; $p=0,0095$). В группе С найдены положительные корреляционные взаимосвязи также между КСО, характеризующим диффузионную способность легких, и показателями КТ-денситоволюметрии: ИО₂ ($r=0,46$; $p=0,0456$) и ЭС₂ ($r=0,46$; $p=0,0469$). Диффузиометрический показатель альвеолярного объема прямо коррелировал с ИВ₂ ($r=0,50$; $p=0,0297$) и ИО₂ ($r=0,48$; $p=0,0383$).

В группах D и E корреляционные связи не оценены в связи с малыми размерами выборок.

Таким образом, установлено, что значения параметров КТ-денситоволюметрии общей группы больных СОД достоверно отличались от группы здоровых лиц. Также были выявлены статистически значимые различия между группами по классификации J.G.Scadding [161] и по типу сочета-

ния рентгенологических паттернов. Определено, что значения количественных показателей КТ-денситоволюметрии в группах, распределенных по типу сочетания рентгенологических паттернов, последовательно возрастали или уменьшались в зависимости от характера визуально выявленных изменений; в группах, распределенных согласно классификации J.G. Scadding, последовательные тенденции в зависимости от стадии прослеживались не всегда. Распределение больных по рентгенологическим паттернам выявило больше межгрупповых различий среди параметров КТ-денситоволюметрии, отражающих как структурные, так и функциональные изменения в легких, хотя из полученных данных не ясно, какой из паттернов в наибольшей степени влияет на развитие функциональных нарушений [178]. Стратификация, основанная на рентгенологических паттернах, выявила последовательные тенденции и достоверные межгрупповые различия по показателям спирографии, с чем не справилась классификация J.G. Scadding. Это подтверждает большую диагностическую и клиническую значимость определения объема патологических изменений в органе, и, следовательно, соответствующей степени тяжести, а не «условной» стадии болезни.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

4.1. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания

Из 101 больного СОД 79 человек были обследованы через год, из них 62 (78%) женщины и 17 (22%) мужчин, средний возраст $47,7 \pm 1,4$ лет (от 23 до 74 лет), масса тела $81,5 \pm 2,0$ кг, рост $166,1 \pm 9,9$ см. Распределение больных по рентгенологическим стадиям согласно классификации J.G. Scadding представлено на рисунке 14.

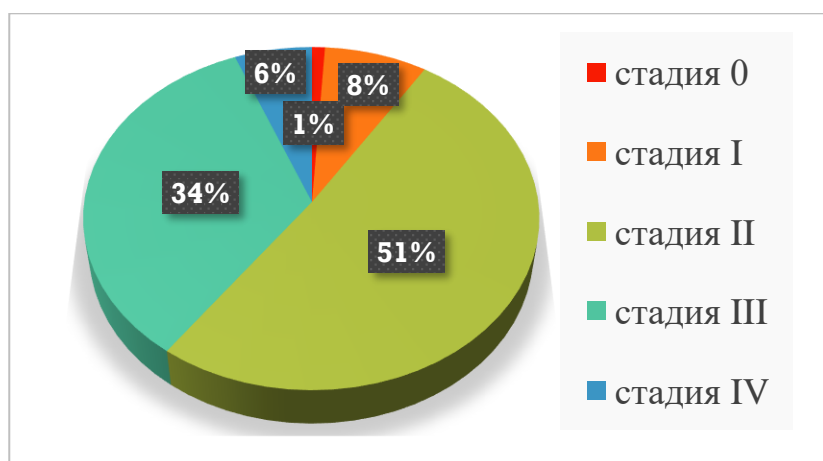


Рисунок 14 – Распределение больных СОД, прошедших исследование в динамике, согласно стадиям J.G. Scadding, (в % от общего числа больных).

В период наблюдения из 79 человек, прошедших все этапы исследования, 66 (84%) больных получали лечение, из которых терапию ГКС проходили 24 (30%) пациента, остальные 44 человека (56%) получали витамин Е и/или пентоксифиллин.

Спустя год наблюдения и проводимой терапии пациенты достоверно меньше жаловались на одышку, кашель, слабость и утомляемость, дискомфорт в грудной клетке, а также боль в суставах (рисунок 15).

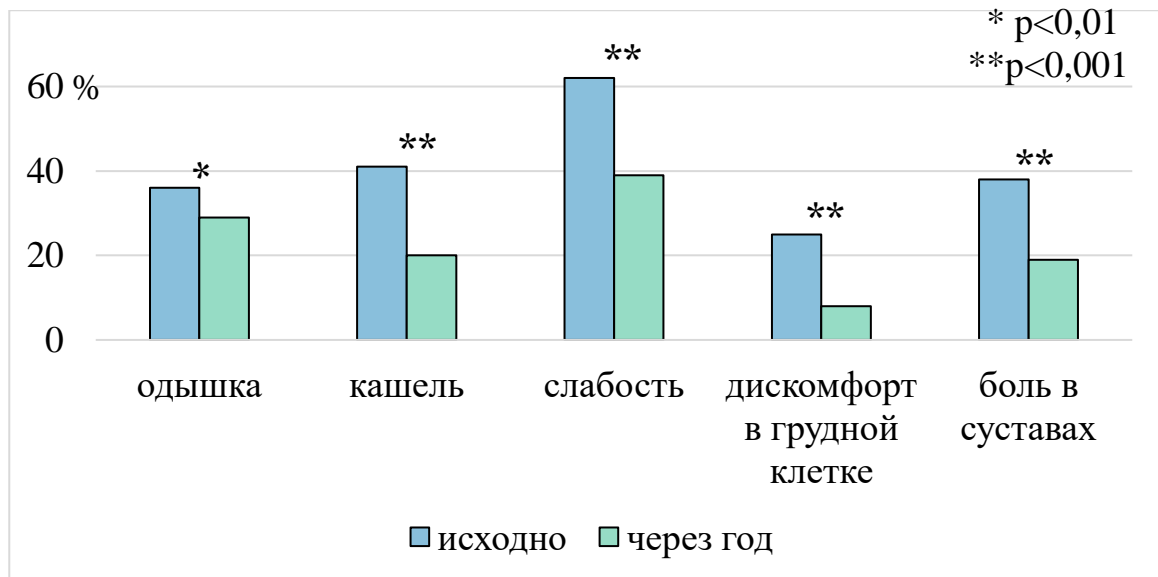


Рисунок 15 – Динамика клинических проявлений СОД.

При анализе полученных данных обследования было установлено, что среднегрупповые параметры вентиляционной функции у пациентов в начале исследования и через год были в пределах нормальных значений (таблица 23). Средние величины ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ достоверных различий не имели. Однако, через год была выявлена статистически значимая разница в сторону снижения ПОС (с $103,7 \pm 2,2$ до $99,8 \pm 2,2\%$ долж., $p=0,0485$), что может быть обусловлено снижением силы дыхательных мышц и диафрагмы, возникающем при саркоидозе, и способствующем возникновению одышки при физической нагрузке, повышенной утомляемости и более низкому качеству жизни больных [81,149]. Также отмечалось статистически значимое снижение фактического значения МОС₇₅.

При индивидуальной оценке полученных данных в начале исследования у 44 (56%) пациентов показатели спирографии были в пределах допустимой нормы. ФЖЕЛ ниже нижней границы нормальных значений, как признак рестриктивного типа нарушений функции дыхания, определялся только у 4 (5%) больных, из них значения на уровне 50-79% от должных отмечались у 3 (4%) пациентов, а ниже 50% от должных – у 1 (1%) больного, для дифференциальной диагностики рестриктивных нарушений у этих больных от смешанного типа вентиляционных нарушений использовался индекс $МОС_{50}/ЖЕЛ > 1,4$.

Таблица 23 – Сравнение показателей спирометрии у больных СОД в динамике

Показатель	Исходные данные (n=79)	Через год (n=79)	p
ЖЕЛ, л	3,7±0,1	3,7±0,1	0,7602
ФЖЕЛ, л	3,5±0,1	3,5±0,1	0,7676
ОФВ ₁ , л	2,9±0,1	2,9±0,1	0,2126
ПОС, л/с	7,4±0,3	7,1±0,3	0,0508
МОС ₅₀ , л/с	3,7±0,2	3,7±0,2	0,6861
МОС ₇₅ , л/с	1,4±0,1	1,2±0,1	0,0205
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	3,1±0,2	2,9±0,1	0,1549
ΔОФВ ₁ , %	3,0 [0,01;7,1]	4,0 [1,0;6,1]	0,8774
ΔФЖЕЛ, %	1,9 [0,01; 4,9]	1,0 [-1,2; 3,4]	0,0270
ΔМОС ₅₀ , %	7,9 [1,03; 16,3]	11 [4,0; 18,0]	0,5003
ΔМОС ₇₅ , %	16,4 [2,0; 29,4]	12 [3,0; 25,0]	0,0552

Примечание: здесь и далее в таблицах, для статистической обработки результатов исследования использовался парный метод, критерий Стьюдента, Уилкоксона.

Умеренные вентиляционные нарушения по смешанному типу выявлены у 5 (6%) человек. ОФВ₁/ЖЕЛ ниже 80% отмечался у 4 (5%) пациентов, что свидетельствовало об умеренных обструктивных нарушениях. В большинстве случаев – у 22 (28%) больных – выявлены умеренные нарушения проходимости на уровне дистальных бронхов, из чего следует, что основная роль в патогенезе нарушений вентиляционной функции легких у больных СОД принадлежит вовлечению в патологических процесс мелких дыхательных путей.

На фоне проводимой терапии через год зарегистрирована положительная динамика показателей спирометрии в виде увеличения значений ФЖЕЛ выше пределов повторяемости (6,2%) у 2 (3%) пациентов, увеличения ОФВ₁ более 6,5% у 3 (4%) больных; увеличения значений СОС₂₅₋₇₅ более 12,6% – у 7 (9%) пациентов. Отрицательная динамика в виде снижения значений ФЖЕЛ более 6,2% отмечена у 3 (4%) больных, ухудшение проходимости мелких дыхательных путей через год наблюдалось у 4 (5%) человек.

При анализе динамики среднегрупповых показателей после пробы с бронхолитиком короткого действия было обнаружено статистически значимое снижение ΔФЖЕЛ и ΔМОС₇₅. При индивидуальной оценке исходных результатов пробы у 11 (14%) больных было зафиксировано отклонение значений ОФВ₁

более 12%, что свидетельствовало о положительном бронходилатационном ответе на сальбутамол у больных СОД; у 13 (16%) пациентов отмечалась реакция на бронхолитик на уровне дистальных бронхов. Через год положительная проба на сальбутамол была выявлена у 6 (8%) пациентов, положительная реакция мелких дыхательных путей на бронхолитик короткого действия определялась у 11 (14%).

Анализ показателей воздухонаполненности легких, по данным бодиплетизмографии, показал, что в динамике медианные значения ОЕЛ и ООЛ не имели достоверных отличий, однако соотношение ООЛ/ОЕЛ через год статистически значимо снижалось, что, прежде всего, было связано со снижением ООЛ (таблица 24). Помимо этого, мы наблюдали достоверное снижение значений Росс, свидетельствующего об уменьшении бронхиального сопротивления.

Таблица 24 – Показатели бодиплетизмографии у больных СОД в динамике

Показатель	Исходные данные (n=79)	Через год (n=79)	p
ОЕЛ, % долж.	110 [96; 123]	108 [98;119]	0,5942
ООЛ, % долж.	118 [98;152]	109 [89;130]	0,1451
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	110 [94; 129]	101 [82; 193]	0,0224
ВГО, % долж.	106 [92; 131]	102 [90; 126]	0,7571
ВГО/ОЕЛ, % долж.	102 [92; 112]	97 [91; 116]	0,6831
Raw ex, кПа/л	64 [45; 145]	58 [33; 148]	0,5040
Raw in, кПа/л	59 [41; 101]	57 [37; 82]	0,4264
IC, л	2,4 [2,2; 2,9]	2,4 [2,1;2,9]	0,8937
ERV, л	1,0 [0,6; 1,4]	1,0 [0,6; 1,5]	0,0983
IRV, л	1,8 [1,5; 2,2]	1,8 [1,5;2,2]	0,6885
Росс, кПа•с/л	0,3 [0,2; 0,4]	0,2 [0,1; 0,4]	0,0024
IVC, л	3,3 [2,8; 4,2]	3,3 [2,9; 4,2]	0,0562

При индивидуальном анализе исходных данных показатели бодиплетизмографии в пределах нормы определялись у 49 (62%) пациентов; снижение ОЕЛ менее 80% от должной наблюдалось у 3 (4%) больных, а увеличение более 125% от должной у 14 (18%). Значительное снижение ООЛ выявлено у 1 (1%) больного, умеренное – у 4 (5%); умеренное увеличение ООЛ наблюдалось у 6 (8%) человек. Умеренное увеличение ООЛ/ОЕЛ в большинстве случаев за счет

увеличения ООЛ выявлено у 9 (11%) пациентов. Через год снижение ОЕЛ у 2 (3%) пациентов оставалось стабильным, уменьшение остаточного объема легких наблюдалось у 13 (16%) больных, увеличение – у 4 (5%).

При сравнении групповых исходных значений показателей диффузионной способности и объемов легких методом разведения гелия у больных СОД с показателями, зарегистрированными через год, статистически значимой разницы выявлено не было (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели диффузионной способности и объемов легких у больных СОД в динамике

Показатель	Исходные данные (n=79)	Через год (n=79)	p
DLCO, %	97 [85; 107]	94 [86; 108]	0,2807
KCO, %	102 [92; 117]	104 [90; 114]	0,4881
ERV-He, л	0,9 [0,5; 1,3]	0,9 [0,5; 1,5]	0,1939
TLC-He, %	93 [84; 106]	92 [84; 103]	0,2807
FRC-He, %	86 [77; 109]	85 [73; 112]	0,2893
RV/TLC-He, %	92 [75; 108]	84 [75; 95]	0,1644
VA, л	5,0 [4,1; 6,2]	4,8 [4,1; 5,9]	0,6936
RV-He, %	88 [68; 104]	83 [71; 94]	0,2893

При анализе индивидуальных значений общая диффузионная способность легких в начале исследования была изменена в 14 (18%) случаях: значения DLCO от 60 до 79% от должной зафиксированы в 12 (15%) случаях, от 40 до 60% от должной – у 1 (1%) пациента и ниже 40% от должной – у 1 (1%) больного. Через год значения DLCO в интервале от 60 до 79% от должной наблюдались у 4 (5%) человек, ниже 60% от должной у 1 (1%) больного.

В то же время, при сравнительном анализе показателей КТ-денситоволлюметрии в начале и в конце исследования выявлена статистически достоверная разница между среднегрупповыми значениями (таблица 26). Установлен статистически значимый прирост показателей воздухонаполненности как в инспираторную (ИВп, ИВл, ИВ₂), так и в экспираторную (ЭВп, ЭВл, ЭВ₂) фазы дыхания (таблица 27). Параллельно зарегистрировано достоверное снижение значений показателей инспираторных объемов в среднем (ИСп, ИСл, ИС₂) и нижнем (ИНл, ИН₂) диапазонах плотности. Значимое снижение показателя

телей в нижнем диапазоне плотности определялось и в экспираторную фазу (ЭНп, ЭНл, ЭН₂), что говорит об общей по группе положительной структурно-функциональной динамике, выявленной методом количественной компьютерной томографии.

Таблица 26 – Инспираторные показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в динамике

Показатель	Исходные данные (n=79)	Через год (n=79)	p
ИВП, мл	1777±83	2026±79	0,00001
ИВл, мл	1601±77	1813±74	0,0003
ИВ ₂ , мл	3383±158	3838±152	0,0001
ИОп, мл	2433±66	2447±72	0,7946
ИОл, мл	2163±65	2137±77	0,6240
ИО ₂ , мл	4596±130	4606±141	0,8850
ИСп, мл	645±37	428±24	p<0,0001
ИСл, мл	714±107	359±21	0,0022
ИС ₂ , мл	1210±71	786±45	p<0,0001
ИНп, мл	209±30	159±6	0,0923
ИНл, мл	159±9	141±6	0,0063
ИН ₂ , мл	341±19	300±12	0,0029
ИИп	0,7 [0,6; 0,9]	0,8 [0,8; 0,9]	p<0,0001
ИИл	0,8 [0,6; 0,9]	0,9 [0,8; 0,9]	p<0,0001
ИИ ₂	0,8 [0,6; 0,9]	0,9 [0,7; 0,9]	p<0,0001

При анализе индивидуальных значений исходных данных КТ-денситоволюметрии снижение инспираторной воздухонаполненности обеих легких легкой степени выявлено у 18 (23%) больных, умеренной – у 16 (20%), значительной – у 2 (3%). Через год – в конце наблюдения – легкая степень снижения показателя ИВ₂ отмечалось у 17 (22%) человек, умеренная – у 6 (8%). Увеличение экспираторной воздухонаполненности легкой степени по исходным данным обнаружили у 3 (4%) больных СОД, умеренное у 3 (4%), значительное у 4 (5%), резкое – у 4 (5%) человек. В конце исследования отклонения ЭВ₂ от установленной границы нормы в сторону увеличения выявлены у 5 (6%) больных легкой степени, причем по исходным данным у этих пациентов значения ЭВ₂ были в норме; у 5 (6%) человек отклонения были умеренными, значительные выявлены – у 11(14%) пациентов, а резкие – у 7 (9%) больных. Воз-

никновение отклонений и смещение их в сторону увеличения градации, вероятно, связано у одних больных с увеличением инспираторной воздухонаполненности в связи с положительной динамикой в отношении плотных структур в паренхиме легких, но при этом остающимися изменениями в бронхах, у других - с появлением нарушений проходимости мелких дыхательных путей.

Таблица 27 – Экспираторные показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в динамике

Показатель	Исходные данные (n=79)	Через год (n=79)	p
ЭВп, мл	51 [11; 116]	127 [32; 263]	p<0,0001
ЭВл, мл	27 [6; 90]	58 [19; 182]	0,0004
ЭВ ₂ , мл	85 [17; 224]	199 [60; 491]	p<0,0001
ЭСп, мл	696±26	644±26	0,1111
ЭСл, мл	644±72	541±24	0,0786
ЭС ₂ , мл	1274±49	1185±49	0,0874
ЭНп, мл	394±15	364±15	0,0094
ЭНл, мл	353±14	321±15	0,0051
ЭН ₂ , мл	738±29	685±29	0,0356
ЭОп, мл	788±36	954±135	0,1827
ЭОл, мл	723±78	674±37	0,4372
ЭО ₂ , мл	1452±67	1496±78	0,2862
ЭИп	0,07 [0,03; 0,13]	0,14 [0,06; 0,26]	p<0,0001
ЭИл	0,05 [0,02; 0,12]	0,09 [0,04; 0,22]	0,0001
ЭИ ₂	0,06 [0,02; 0,13]	0,11 [0,04; 0,26]	p<0,0001
ОВп	0,04 [0,01;0,11]	0,07 [0,02; 0,14]	p<0,0001
ОВл	0,04 [0,01; 0,09]	0,04 [0,01; 0,11]	0,0104
ОВ ₂	0,03 [0,02;0,08]	0,06 [0,02; 0,13]	0,0001

При персональной оценке исходных значений структурных изменений в среднем плотностном диапазоне выявлено, что изменения легкой степени встречались у 7 (9%) больных, умеренные – у 10 (13%) пациентов, значительные – у 11 (14%), резкие – у 9 (11%). При оценке данных в конце исследования и сравнительном анализе с исходными значениями этого показателя выявлено, что изменения легкой степени встречались у 4 (5%) человек, умеренной – у 5 (6%), значительной – у 1 (1%), $\chi^2=7,30$; p<0,01, и резкой – у 1 (1%), $\chi^2=5,23$; p<0,05, что свидетельствовало о достоверной общей по группе положительной динамике.

Изменение значений IS_2 в динамике в сторону уменьшения можно объяснить обратным развитием патологических структур соответствующей плотности (положительная рентгенологическая динамика) либо патоморфологической трансформацией их с увеличением плотностных показателей и переходом в другой диапазон (отрицательная рентгенологическая динамика); изменение значений в сторону увеличения объясняется появлением дополнительных патологических структур со схожей денситометрической плотностью (отрицательная рентгенологическая динамика) или частичным рассасыванием более плотных патологических структур с изменением денситометрических характеристик в сторону снижения (положительная рентгенологическая динамика).

Индивидуальные исходные данные объемов структурных изменений в нижнем диапазоне плотности распределились следующим образом: объем структурных изменений легкой степени тяжести встретился у 4 больных, умеренной – у 13, значительной – у 3 человек и резкой – у 4 пациентов. В конце наблюдения объем структурных изменений умеренной степени тяжести наблюдался у 12 больных, значительной – у 3, а резкой – у 1 человека. Увеличение объема структурных изменений в нижнем диапазоне плотности свидетельствовало об отрицательной рентгенологической динамике, уменьшение, следовательно, о положительной.

При корреляционном анализе в общей группе больных СОД установлено наличие достоверных связей ряда показателей КТ-денситоволюметрии с параметрами проходимости бронхов, воздухонаполненности и диффузионной способности легких (таблица 28). Мы сравнили уровень и силу взаимосвязей в начале исследования и через год. Так, IB_2 в начале наблюдения (таблица 15) с высокой достоверностью коррелировал с ФЖЕЛ, OFB_1 , ПОС и MOC_{75} ; через год наблюдалось усиление его связей с ФЖЕЛ и OFB_1 , появление корреляции с MOC_{50} . Между исходными значениями $ЭВ_2$ и $OFB_1/ЖЕЛ$, $СОС_{25-75}$ была определена достоверная отрицательная связь, спустя год наблюдения связь с $OFB_1/ЖЕЛ$ утратилась, появилась достоверная положительная взаимосвязь с ФЖЕЛ.

Таблица 28 – Корреляционные взаимосвязи показателей КТ-денситометрии и спирометрии у больных СОД через год

Показатель	ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ПОС, % долж.	МОС ₅₀ , % долж.	МОС ₇₅ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИВ ₂ , мл	–	r=0,48, p<0,00001	r=0,44, p=0,0002	–	r=-0,28, p=0,0197	r=0,22, p=0,0417	–
ЭВ ₂ , мл	–	RS=0,3, p=0,0131	–	–	–	–	RS=-0,27 p=0,0286
ЭО ₂ , мл	r=-0,29 p=0,0189	–	–	–	r=-0,35 p=0,0037	–	r=-0,31 p=0,0118
ИО ₂ , мл	–	r=0,37, p=0,0019	r=0,32, p=0,0075	r=0,35 p=0,0009	–	–	–
ИС ₂ , мл	–	r=-0,4, p=0,0008	r=0,44, p=0,0002	–	–	r=-0,32, p=0,009	–
ЭС ₂ , мл	r=-0,32 p=0,0023	–	–	–	–	–	r=-0,26, p=0,0169
ИН ₂ , мл	–	r=-0,3, p=0,0099	r=-0,43, p=0,0003	r=-0,24 p=0,0247	r=-0,32, p=0,0073	r=-0,33 p=0,0057	r=-0,26 p=0,0311
ЭН ₂ , мл	–	r=0,28 p=0,0079	–	–	–	–	–
ОВ ₂	–	r=0,27, p=0,0339	–	–	r=-0,29, p=0,002	–	r=-0,25, p=0,0481
ИИ ₂	–	RS=0,51 p=0,00001	RS=0,52 p=0,00001	–	–	RS=0,31 p=0,0099	–

Отрицательные связи в начале и в конце наблюдения установлены у ЭО_2 с $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ и СОС_{25-75} . Через год дополнительно установилась отрицательная связь ЭО_2 с МОС_{50} . Усиление положительных связей к концу наблюдения отмечено у показателя ИО_2 с ФЖЕЛ и ОФВ_1 , также через год добавилась положительная связь с ПОС .

В начале наблюдения были зафиксированы отрицательные взаимосвязи показателей КТ-денситоволюметрии: ИС_2 с ФЖЕЛ и ОФВ_1 , через год наблюдалось усиление этих связей и появление связи с МОС_{75} ; ИН_2 с ФЖЕЛ и ОФВ_1 , СОС_{25-75} , к концу наблюдения связь с ПОС уже не определялась, но обнаружались связи с МОС_{50} и МОС_{75} ; ЭС_2 отрицательно коррелировал в начале наблюдения с $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ и СОС_{25-75} ; связь ОВ_2 с $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ к концу наблюдения не определялась, но появились связи с ФЖЕЛ , МОС_{50} и СОС_{25-75} . Полученные корреляции свидетельствуют о большой роли нарушений проходимости мелких бронхов в формировании гиперинфляции легких у больных СОД.

В начале исследования была установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ИВ_2 и RV/TLC , спустя год эта связь не определялась.

Корреляционные взаимосвязи показателей КТ-денситоволюметрии были установлены и с показателями диффузионной способности и объемов легких (таблица 29).

Таблица 29 – Корреляционные взаимосвязи показателей КТ-денситоволюметрии, диффузионной способности и объемов легких у больных СОД через год

Показатель	ИВ_2	ИО_2	ЭО_2	ИИ_2
ERV-He	$r=0,55$ $p=0,00001$	$r=0,58$ $p=0,00001$	$r=0,32$ $p=0,0131$	$r=0,32$ $p=0,0131$
FRC-He	$r=0,27$, $p=0,0388$	$r=0,28$ $p=0,031$	$r=0,3$ $p=0,0038$	–
RV-He	–	–	$r=0,26$ $p=0,0475$	–
RV-He/TLC-He	$R_s=-0,25$ $p=0,0477$	–	–	$r=-0,32$ $p=0,0137$

ИВ_2 , ИО_2 были положительно взаимосвязаны в начале исследования и в

конце с ERV-He и FRC-He; положительная связь с RV-He, DLCO и отрицательная с TLC-He в конце наблюдения не определялась, но у ИВ₂ отмечалось появление отрицательной связи с RV-He/TLC-He.

У ЭВ₂ к концу наблюдения утратилась положительная взаимосвязь с RV-He. У показателя ИИ₂ в конце исследования определились отрицательные взаимосвязи с ERV-He и RV-He/TLC-He. У показателя ЭО₂ положительная взаимосвязь в начале исследования и в конце наблюдалась с показателем RV-He, с DLCO и RV-He/TLC-He связи определялись только в начале исследования, а с ERV-He и FRC-He только в конце.

В связи с тем, что у больных СОД в общей группе показатели КТ-денситоволюметрии, характеризующие воздухонаполненность легких на вдохе (исходные и через год) имели положительные корреляционные взаимосвязи с параметрами бронхиальной проходимости и воздухонаполненности, можно считать возможным использование метода количественной КТ в качестве маркера нарушений вентиляционной функции легких. Показатели, характеризующие воздухонаполненность легких на выдохе, пропорционально инспираторным достоверно увеличились, были обратно зависимы от проходимости дыхательных путей как на уровне проксимальных, так и дистальных бронхов. К концу наблюдения отмечалось усиление отрицательных взаимосвязей спирометрических показателей бронхиальной проходимости с инспираторными показателями объемов в среднем и нижнем диапазонах плотности. Это объясняется тем, что уменьшение объема структурных изменений в легких привело к увеличению объема воздуха, поступающего в легкие на вдохе, но изменения на уровне мелких бронхов привели к гиперинфляции на выдохе, характеризующейся появлением участков перерастяжения эластических структур легких – возникновением «воздушных ловушек». Прирост показателя инспираторной воздухонаполненности легких в динамике привел к потере связей в конце наблюдения с диффузионной способностью легких и параметрами воздухонаполненности легких, определяемым методом бодиплетизмографии. Из анализа представленных показателей следует, что диагностическую эффективность в

выявлении нарушений воздухонаполненности легких у больных СОД имеет оценка как инспираторных, так и экспираторных волюметрических показателей. Средние значения экспираторных показателей правого и левого легкого различались с приблизительно одинаковой достоверностью, в целом повторяющей их общие значения, что свидетельствует о симметричном нарушении воздухонаполненности обоих легких.

Таким образом, оценив и сравнив исходные значения показателей функциональных и рентгенологических методов исследования больных СОД с данными, полученными в конце наблюдения, мы выявили количественные характеристики общей по группе положительной динамики как функциональных, так и структурных изменений органов дыхания.

4.2. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от стадии заболевания

Как было описано ранее, согласно классификации J.G. Scadding, из 101 больного, включенного в исследование, стадия 0 (группа 1) была определена у 3 участников исследования, из них обследован в динамике через год 1 пациент; стадия I (группа 2) – у 8, в динамике обследовано 6 пациентов; стадия II (группа 3) у 50, прошли обследование в динамике 40 человек; III (группа 4) – у 33, в динамике обследовано 27 и стадия IV (группа 5) – у 7 пациентов, через год обследовано 5 больных.

Показатели группы 1 не оценивались в связи с недостаточным количеством пациентов в выборке. По данным спирометрии, в группах 2, 3, 4 и 5, среднегрупповые значения показателей в конце исследования были в границах условной нормы (таблица 30). При сравнительном анализе показателей у пациентов, прошедших исследование в динамике через год, в начале и в конце исследования выявлена достоверная разница между среднегрупповыми фактическими значениями ПОС в сторону снижения в группе 3, а в группе 4 определе-

но статистически значимое снижение среднегруппового фактического значения $СОС_{25-75}$.

Таблица 30 – Показатели спирометрии у больных СОД в зависимости от стадии заболевания в динамике

Показатель	Группа 1 (n=1)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=27)	Группа 5 (n=5)
ЖЕЛ, л	–	3,7±0,4	3,7±0,2	3,7±0,2	3,4±0,5
ФЖЕЛ, л	–	3,6±0,4	3,6±0,2	3,5±0,2	3,3±0,5
ОФВ ₁ , л	–	3,2±0,3	2,9±0,2	2,8±0,2	2,5±0,2
ПОС, л/с		7,1±0,4	↓7,2±0,4 p*=0,0328	6,9±0,4	5,9±0,5
МОС ₅₀ , л/с		4,3±0,2	3,6±0,5	3,8±0,3	3,0±0,2
МОС ₇₅ , л/с		1,6±0,3	1,1±0,1	1,2±0,1	0,7±0,1
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с		3,6±0,2	3,0±0,2	↓2,9±0,2 p*=0,0338	2,2±0,1
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	–	83,9±2,3	76,6±1,1	78,7±1,1	74,6±3,2
ΔОФВ ₁ , %	–	5,0 [4,1;6,0]	4,2 [0,5;5,6]	3,5 [1,0;7,0]	-1,5 [-3,5; 1,0]
ΔФЖЕЛ, %	–	2,9 [2,0; 6,0]	2,3 [-1,0; 5,9]	↓1,0 [-2,0; 2,1] p*=0,0377	-2,9 [-7,0; 0,5]
ΔМОС ₅₀ , %	–	7,3 [6,0;23,0]	14,0 [6,0; 21,0]	7,0 [2,7; 13,7]	1,5 [-5,5; 5,5]
ΔМОС ₇₅ , %	–	12,0 [7,3; 16,1]	12,0 [4,7; 21,2]	10,0 [-8,6;32,2]	18,5 [5,5; 25,0]

Примечание: здесь и далее в таблицах представлены значения показателей, полученные через год от начала исследования; p* – значимость различий между исходными и значениями через год (парный метод, парный критерий Стьюдента, парный Уилкоксона).

При анализе индивидуальных значений установлено, что в группе 2 в начале исследования у 4 пациентов показатели спирометрии были в норме, у 1 пациента выявлен рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции легких, у 1 больного регистрировались нарушения на уровне дистальных бронхов. В конце исследования значения показателей спирограммы у всех пациентов пришли в норму. Положительная реакция на бронхолитик короткого действия на уровне мелких дыхательных путей в начале исследования отмечалась у 3 пациентов, через год – также у 3 больных.

В группе 3 по исходным данным показатели спирограммы в норме зафиксированы у 21 (53%) пациента, рестриктивный тип нарушений выявлен у 1 (3%) больного, обструктивный – у 4 (10%), смешанный – у 3 (8%), нарушения на уровне мелких дыхательных путей определены у 11 (28%) больных. Через год у 28 (70%) пациентов значения вентиляционной функции легких были в границах нормы, у 3 (8%) больных с обструктивным типом нарушений наблюдалось улучшение показателей, характеризующих состояние мелких дыхательных путей, выше пределов повторяемости, у 1 (3%) пациента смешанный тип нарушений перешел в обструктивный, у 7 (18%) человек нарушения функции отмечались на уровне мелких дыхательных путей, из которых улучшение показателей зафиксировано у 2 (5%) пациентов, ухудшение у 3 (8%). Положительно реагировали на бронхолитик короткого действия сальбутамол в начале исследования 15 (38%) пациентов, через год проба положительной была только у 6 (15%).

Согласно исходным данным спирографии, в группе 4 нормальные значения показателей определялись у 16 (59%) человек, у 2 (7%) больных определялись рестриктивные нарушения, у 1 (4%) – смешанные рестриктивно-обструктивные изменения с нарушением проходимости на уровне дистальных бронхов, у 7 (26%) умеренные нарушения на уровне мелких дыхательных путей, у 1 (4%) – значительные нарушения на уровне дистальных бронхов. В конце исследования данные спирограммы в границах нормы определялись у 16 (59%) пациентов, у 2 (7%) больных наблюдались рестриктивные нарушения с ухудшением значений показателей, ухудшение наблюдалось и у 1 больного со смешанным типом нарушений вентиляционной функции легких; у 8 (30%) человек нарушения выявлены на уровне мелких дыхательных путей, из которых у 2 (7%) отмечалось ухудшение значений показателей, у 1 – улучшение. В начале исследования прирост ОФВ₁ более 12% после воздействия сальбутамола регистрировали у 4 (15%) больных, прирост МОС₅₀ и/или МОС₇₅ более 25% и 40% соответственно – у 3 (11%), а в конце наблюдения положительная проба по ОФВ₁ выявлена только у 2 (7%) больных, по показателям, характеризующим дистальные бронхи – у 9 (33%).

В группе 5 показатели спирограммы в границах нормы определялись у 2 больных, у 1 пациента наблюдался смешанный тип нарушений вентиляционной функции легких с улучшением показателей в динамике от резкого снижения до умеренного, у 1 определялись нарушения на уровне дистальных бронхов с ухудшением значений через год с умеренных до значительных.

При сравнении годовой динамики показателей бодиплетизмографии была отмечена статистическая разница в сторону снижения только у ООЛ/ОЕЛ в 3 группе (таблица 31).

Таблица 31 – Показатели бодиплетизмографии у больных СОД в зависимости от стадии заболевания в динамике

Показатель	Группа 1 (n=1)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=27)	Группа 5 (n=5)
ОЕЛ, % долж.	–	135 [109; 162]	102 [94;114]	113 [100; 122]	93 [88; 108]
ВГО, % долж.	–	165 [100; 230]	98 [74; 122]	106 [98; 137]	104 [83; 120]
ООЛ, % долж.	–	218 [116; 320]	101 [77; 121]	107 [91; 138]	109 [96; 130]
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	–	150 [107; 193]	↓97 [80;111] p*=0,0274	97 [85; 121]	103 [98; 132]
ВГО/ОЕЛ, % долж.	–	118 [94; 142]	96 [80; 113]	102 [94; 115]	97 [89; 113]
IC, л	–	2,5 [1,9; 2,8]	2,5 [2,2; 3,0]	2,4 [2,1; 2,9]	2,0 [1,7; 2,9]
ERV, л	–	0,5 [0,4; 0,8]	1,0 [0,6; 1,5]	1,3 [0,7; 1,6]	1,1 [0,5; 1,7]
IRV, л	–	1,2 [1,1; 1,9]	2,0 [1,6; 2,5]	1,7 [1,4; 2,2]	1,4 [1,0; 2,2]
Росс, кП с/л	–	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]
IVC, л	–	2,9 [2,3; 3,5]	3,4 [2,9; 4,2]	3,6 [2,8; 4,5]	2,9 [2,5; 4,2]

При определении динамики показатели диффузионной способности и объемы легких методом разведения, статистически значимые различия были обнаружены только для DLCO в группе 2 (таблица 32). Несмотря на отсутствие межгрупповой статистически значимой разницы параметров DLCO и TLC-He,

вероятно, за счет малой выборки, из таблицы видно, что среднегрупповые медианные значения в группе 5 существенно ниже, чем в группе 2. Такая же тенденция прослеживалась и у ООЛ, ОЕЛ по данным бодиплетизмографии.

Таблица 32 – Показатели диффузионной способности и объемов легких у больных СОД в зависимости от стадии заболевания в динамике

Показатель	Группа 1 (n=1)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=27)	Группа 5 (n=5)
ERV-He, л	–	0,8[0,6;1,0]	0,6[0,4;0,9]	1,0[0,6;1,8]	1,1[0,5;1,7]
TLC-He, %	–	104[88;115]	91 [83; 97]	95 [87;104]	71 [37; 81]
FRC-He, %	–	76 [72; 103]	79 [71; 118]	90 [74; 111]	85 [83; 99]
RV/TLCHe, %	–	89 [66; 113]	84 [76;91]	84 [65;91]	97 [86; 107]
DLCO, %	–	[↑] 103[95;110] p*=0,006	94 [83; 104]	95 [87; 110]	88 [66; 105]
KCO, %	–	96 [95; 110]	106[92;114]	103 [88; 30]	106[87;111]
VA, л	–	5,1 [4,1;6,1]	4,6 [3,9;5,9]	5,1 [4,4;5,5]	4,4 [4,0; 6,0]
RV He, %	–	80 [64;120]	79 [73; 89]	82 [53; 92]	82 [74; 98]

При анализе количественных данных КТ через год после начала исследования достоверная положительная динамика инспираторных показателей выявлена только в группах 3 и 4 (таблица 33). В группе 3 значения показателей инспираторной воздухонаполненности в верхнем диапазоне плотности статистически значимо увеличились по отношению к исходным, а в среднем и нижнем диапазонах плотности инспираторной фазы дыхания снизились, относительно которых в сторону увеличения значимо изменились инспираторные индексы (ИИп, ИИл, ИИ₂). Обращает внимание, что в группе 4 статистически значимо снизились показатели только среднего диапазона плотности.

Похожую динамическую картину мы наблюдали и при оценке экспираторных параметров. Только в 3 и 4 группах определились экспираторные показатели КТ-денситоволюметрии, значения которых статистически значимо изменились через год (таблица 34). В группе 3 наблюдалось значимое увеличение значений экспираторной воздухонаполненности, экспираторных индексов и остаточной воздухонаполненности, тогда как ЭСл, ЭНп, ЭНл, ЭН₂ статистически значимо снизились (таблица 34). В группе 4 в сторону увеличения достоверно изменились ЭВп, ЭВ₂, ЭИп и ЭИ₂.

Таблица 33 – Инспираторные показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в зависимости от стадии заболевания в динамике

Показатель	Группа 1 (n=1)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=27)	Группа 5 (n=5)
ИВП, мл	–	2038±360	↑2016±99 p*=0,0002	1973±140	1738±446
ИВл, мл	–	1756±307	↑1824±96 p*=0,0007	1740±130	1800±457
ИВ ₂ , мл	–	3794±665	↑3840±193 p*=0,0004	3713±268	3539±893
ИОп, мл	–	2410±302	2421±97	2436±117	2299±427
ИОл, мл	–	2048±273	2101±109	2148±114	2255±448
ИО ₂ , мл	–	4458±572	4561±175	4584±229	4553±862
ИСп, мл	–	364±84	↓412±28 p*<0, 0001	↓470±51 p*=0,0345	561±66
ИСл, мл	–	292±55	↓338±21 p*=0,0096	↓416±47 p*=0,0153	454±52
ИС ₂ , мл	–	656±139	↓750±81 p*<0,0001	↓886±97 p*=0,0248	1015±108
ИНп, мл	–	133±7	↓154±9 p*=0,0001	169±14	220±28
ИНл, мл	–	117±5	↓137±9 p*=0,0005	149±11	189±33
ИН ₂ , мл	–	250±12	↓291±18 p*=0,00008	317±25	409±61
ИИп	–	0,9[0,8;0,9]	↑0,8[0,8; 0,9] p*<0,0001	0,8[0,69;0,9]	0,8[0,6; 0,8]
ИИл	–	0,8[0,8;0,9]	↑0,9 [0,8;0,9] p*<0,0001	0,9 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7;0,8]
ИИ ₂	–	0,8[0,8;0,9]	↑0,9[0,8; 0,9] p*<0,0001	0,9 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6;0,8]

Таким образом, при анализе данных КТ-денситоволюметрии положительная динамика выявлена только в 3 и 4 группах, что соответствует стадиям II и III. При сопоставлении полученных количественных данных с визуальной оценкой КТ-картины у пациентов со II стадией СОД положительная динамика выявлена у 14 человек (35%), отрицательная у 8 (21%), стабильное течение у 17 (44%), что соответствует общим количественным данным по группе.

Таблица 34 – Экспираторные показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в зависимости от стадии заболевания в динамике

Показатель	Группа 1 (n=1)	Группа 2 (n=6)	Группа 3 (n=40)	Группа 4 (n=27)	Группа 5 (n=5)
ЭВп, мл	–	63 [29;170]	↑140 [56; 283] p*=0,0002	↑85 [19; 222] p*=0,1690	50 [32; 160]
ЭВл, мл	-	32 [23; 36]	↑81 [25;198] p*=0,0046	42 [10; 146]	32 [9;158]
ЭВ ₂ , мл	–	86 [61; 206]	↑221 [88; 518] p*=0,0015	↑127 [28; 363] p*=0,0347	64 [59; 318]
ЭСп, мл	–	637±82	668±33	564±43	665±119
ЭСл, мл	–	547±76	↓561±31 p*=0,0270	456±37	613±149
ЭС ₂ , мл	–	1184±154	1229±63	1020±78	1278±266
ЭНп, мл	–	337±40	↓345±19 p*=0,00002	386±29	433±39
ЭНл, мл	–	304±40	↓309±18 p*=0,00005	337±28	394±50
ЭН ₂ , мл	–	642±73	↓655±37 p*=0,00001	723±55	827±71
ЭОп, мл	–	743±112	1098±244	716±66	842±229
ЭОл, мл	–	619±118	708±49	564±55	747±235
ЭО ₂ , мл	–	1362±225	1562±105	1281±119	1589±463
ЭИп	–	0,1 [0,05; 0,2]	↑0,17 [0,09; 0,3] p*<0,0001	↑0,09 [0,05;0,2] p*=0,0490	0,09 [0,07;0,2]
ЭИл	–	0,05 [0,05;0,09]	↑0,13 [0,05;0,3] p*<0,0001	0,05 [0,02;0,2]	0,07 [0,02;0,2]
ЭИ ₂	–	0,08 [0,05;0,2]	↑0,2 [0,07; 0,3] p*<0,0001	↑0,08 [0,04;0,2] p*= 0,0309	0,07 [0,06;0,2]
ОВп	–	0,02 [0,02; 0,1]	↑0,08 [0,04;0,2] p*=0,0002	0,06 [0,02;0,1]	0,05 [0,02;0,1]
ОВл	–	0,02 [0,01;0,03]	↑0,06 [0,02; 0,13] p*=0,0108	0,03 [0,01; 0,09]	0,02 [0,01;0,07]
ОВ ₂	–	0,02 [0,01;0,1]	↑0,07 [0,04; 0,2] p*=0,0021	0,05 [0,02;0,1]	0,03 [0,02; 0,1]

Среди больных с III стадией СОД положительная рентгенологическая динамика при визуальной оценке наблюдалась у 6 человек (21%), отрицательна – у 7 (25%), стабильное течение у 15 (54%) больных, что не противоречит количественным данным. Более выраженная положительная динамика в 3 группе обусловлена достоверно меньшим количеством человек с отрицательной рентгенологической динамикой, чем в 4 группе ($\chi^2=4,72$; $p<0,05$). В группах 2 и 5 статистически значимой разницы среди значений показателей не выявлено, что объясняет визуальная оценка: в группе 2, у пациентов которой I стадия саркоидоза, положительная динамика выявлена у 2 (33%) человек, стабильное течение у 4 (67%) человек, в группе 5, у пациентов которой IV стадия, положительную динамику наблюдали у 3 (60%) человек, стабильное течение у 2 (40%) больных. Пациентов с отрицательной рентгенологической динамикой ни во 2, ни в 5 группах выявлено не было. В 5 группе достоверно больше человек со стабильной рентгенологической картиной ($\chi^2=8,30$; $p<0,01$).

Согласно полученным данным, следует, что достоверно оценить рентгенологическую динамику структурно-функциональных изменений возможно, используя для анализа только количественные показатели КТ-денситоволюметрии.

4.3. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов

Согласно комбинациям основных рентгенологических паттернов СОД, пациенты ($n=101$) были распределены на 5 групп: группа А включала 29 человек, из них прошли обследование в динамике через год 20 пациентов; в группу В на первом этапе исследования включено 35 пациентов, в конце исследования – 27 человек; группа С состояла из 21 больных, обследование в динамике прошли 19 человек; в группу D в начале исследования включили 9 пациентов, исследование через год прошли 8; группа Е состояла из 7 больных, в конце иссле-

дования обследованы 5. При сравнительном анализе показателей спирометрии в начале и в конце исследования выявлены статистически значимые различия (таблица 35).

Таблица 35 – Показатели спирометрии у больных СОД в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов в динамике

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D	Группа Е
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	78,8±1,6	78,7±1,4	76,1±1,7	77,7±0,7	74,6±3,2
ЖЕЛ, л	3,6±0,3	3,6±0,2	↑3,9±0,3 p*=0,0374	3,7±0,6	3,4±0,5
ОФВ ₁ , л	↓2,8±0,2 p*=0,0208	2,8±0,2	3,0±0,2	2,8±0,4	2,5±0,2
ПОС, л/с	↓6,5±0,4 p*=0,0015	↓6,7±0,4 p*=0,0455	7,7±0,6	↑7,6±2,1 p*=0,0449	5,9±0,5
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	↓3,0±0,3 p*=0,0179	3,0±0,2	3,1±0,3	2,5±0,3	2,2±0,1
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	↓99,4±1,6 p*=0,0353	98,9±1,6	96,3±2,3	97,1±2,1	96,3±4,2
ФЖЕЛ, % долж.	107,9±6,2	105,8±3,3	101,6±3,5	↑102 [87,9;115] p*=0,0431	90,3±11,5
ОФВ ₁ , % долж.	103,5±5,2	101,8±2,5	96,6±3,2	92,1±4,0	83,5±9,9
ПОС, % долж.	↓97,7±3,8 p*=0,0032	98,5±3,7	102,1±4,7	103,1±4,1	80,5±7,3
МОС ₅₀ ,% долж.	99,5±8,7	90,3±5,1	86,7±6,3	73,7±3,4	73,3±10,9
МОС ₇₅ , % долж.	80,5±9,1	71,4±6,2	65,2±5,4	59,1±7,4	48,3±11,5
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	86,1±8,9	85,0±5,3	82,3±5,8	73,9±5,3	65,8±12,4
ΔОФВ ₁ , %	3,8 [0,01; 7,4]	4,0 [1,0; 5,0]	3,9 [0,2; 11,0]	4,0 [2,0; 4,7]	-1,5 [-3,5; 1,0]
ΔФЖЕЛ, %	0,5 [-2,5; 3,5]	1,5 [-1,0; 4,3]	3,0 [-1,1; 9,0]	1,0 [-1,35; 2,0]	-2,9 [-7,0; 0,5]
ΔМОС ₅₀ , %	7,5 [2,0; 14,7]	13,0 [6,0; 17,7]	16,0 [4,0; 22,4]	9,0 [4,2; 16,0]	1,5 [-5,5; 5,5]
ΔМОС ₇₅ , %	10,0 [0,5; 38,2]	12,0 [7,3; 18,0]	13,3 [-2,5;38,0]	4,7 [-14,5;26]	18,5 [5,5; 25]

В группе А в конце исследования достоверно снизились абсолютные значения $ОФВ_1$, ПОС, $СОС_{25-75}$ и значения $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и ПОС в % от должных; в группе В к концу исследования зафиксировано снижение фактического значения ПОС; в группе С отметили увеличение ЖЕЛ; а в группе D значимо увеличились фактические значения ПОС и ФЖЕЛ в % от должных. Показатели группы Е оставались стабильными.

Среди значений показателей бодиплетизмографии в группах, сформированных согласно рентгенологическим паттернам, за период наблюдения достоверная разница в сторону увеличения выявлена только у показателя Росс в группе А (таблица 36), что свидетельствует об увеличении аэродинамического бронхиального сопротивления и ухудшении бронхиальной проходимости в этой группе. Достоверной межгрупповой разницы выявлено не было, медианные значения в группах в границах допустимой нормы.

Таблица 36 – Показатели бодиплетизмографии у больных СОД в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов в динамике

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D	Группа Е
ОЕЛ,%долж.	113 [103;125]	108 [93;116]	102 [98;108]	98 [95; 105]	93 [88; 108]
ВГО,%долж.	106 [97; 142]	99 [84; 117]	112 [73;124]	100 [91; 113]	104 [83;120]
ООЛ,%долж.	111 [92; 136]	117 [80;128]	99 [71;108]	94 [80; 107]	10 9[96;130]
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	103 [86; 121]	106 [83;113]	82 [79; 101]	97 [85; 97]	103 [98;132]
ВГО/ОЕЛ, % долж.	101 [94; 123]	94 [85; 101]	105 [79;118]	96 [96; 103]	97 [89; 113]
IC, л	2,3 [1,9; 2,8]	2,5 [2,1; 3,0]	2,5 [2,2;3,0]	2,9 [2,2; 3,2]	2,0 [1,7; 2,9]
ERV, л	1,1 [0,7; 1,6]	0,6 [0,4; 1,1]	1,5 [0,9;1,8]	1,4 [0,6; 1,9]	1,1 [0,5; 1,7]
IRV, л	1,7 [1,3; 2,1]	2,1 [1,6; 2,6]	1,9 [1,6; 2,3]	1,8 [1,5; 2,2]	1,4 [1,0; 2,2]
Росс, кПа·с/л	[↑] 0,3[0,1;0,4] p*=0,0268	0,2 [0,1;0,3]	0,2 [0,1; 0,2]	0,3 [0,1; 0,3]	0,3 [0,2; 0,4]
IVC, л	3,3 [2,9; 4,2]	3,2 [2,9; 3,5]	3,9 [3,2; 4,6]	4,4 [2,8; 4,6]	2,9 [2,5; 4,2]

При сравнении показателей диффузионной способности и объемов легких определено достоверное снижение значений RV-He в группе В и VA в группе D (таблица 37). Достоверной разницы DLCO между исходными и данными, зарегистрированными в конце исследования не выявлено, но в группах А и С зафиксирован прирост показателя на 3,6% и 3,8% соответственно; в группах В, D и E значения снизились на 2,2%, 9,8% и 5,3% соответственно.

Таблица 37 – Диффузионная способность и объемы легких у больных СОД в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов в динамике

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D	Группа E
ERV-He, л	0,9 [0,5;1,5]	0,9 [0,4;1,25]	1,4 [0,6; 1,8]	1,5 [0,8; 1,8]	1,1 [0,6; 1,5]
TLC-He, %	101 [92; 109]	92 [82; 96]	91 [85; 103]	85 [82; 96]	71 [37; 81]
FRC-He, %	96 [87; 123]	77 [70; 103]	92 [76; 122]	76 [67; 87]	85 [83; 99]
RV-He, %	88 [81; 108]	↓79 [66; 90] p*=0,0309	83 [74; 95]	54 [52; 68]	82 [74; 98]
RV/TLC-He, %	86 [75; 99]	84 [73; 99]	84 [76; 93]	65 [53; 76]	97 [86; 107]
DLCO, %	102 [88; 127]	96 [86; 104]	96 [84; 110]	76 [75; 98]	88 [66; 105]
KCO, %	108 [87; 130]	104 [95; 114]	107 [85; 115]	95 [91; 105]	106 [87; 111]
VA, л	5,0 [4,6;5,6]	4,6 [3,9; 6,1]	5,0 [4,4; 5,9]	↓5,0 [3,6; 5,4] p*=0,0464	4,4 [4,0; 6,0]

В группе А DLCO ниже 80% обнаружено у 4 больных в начале и в конце исследования. Из пациентов группы В в начале и в конце исследования значения диффузионной способности легких на уровне нижней границы нормы установлены у 5 человек, ниже 80% у 1 и ниже 60% также у 1 больного. В группе С по исходным данным значения DLCO в интервале от 60 до 80% наблюдались у 3 пациентов, к концу исследования у 2 больных. В группе D в начале исследования DLCO ниже 80% определялось у 2 человек, к концу исследования у 4 больных.

В группе E у 1 больного уровень DLCO в начале исследования был ниже 40%, к концу наблюдения отмечилась положительная динамика, значение диффузионной способности легких превысило 40%.

Анализ инспираторных показателей КТ-денситоволюметрии в динамике показал статистически значимые изменения в группах B и C (таблица 38).

Таблица 38 – Инспираторные показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов в динамике

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D	Группа E
ИВП, мл	2075±166	↑1994±131 p*=0,0036	↑2095±146 p*=0,0110	1794±199	1738±446
ИВл, мл	1782±154	↑1778±122 p*=0,0053	↑1914±139 p*=0,0197	1667±218	1800±457
ИВ ₂ , мл	3857±319	↑3772±250 p*=0,0047	↑4009±281 p*=0,0143	3461±414	3539±893
ИОп, мл	2501±135	2406±123	2516±137	2317±190	2299±427
ИОл, мл	2165±130	2013±148	2272±131	2108±222	2255±448
ИО ₂ , мл	4666±263	4484±236	4788±266	4424±410	4553±862
ИСП, мл	434±54	↓423±42 p*=0,00005	↓421±47 p*=0,00005	523±90	561±66
ИСл, мл	391±50	↓336±30 p*=0,00002	358±41	441±86	454±52
ИС ₂ , мл	825±104	↓758±71 p*=0,00005	↓779±87 p*=0,0001	963±174	1015±108
ИНп, мл	156±17	↓147±7 p*=0,0249	↓174±17 p*=0,0046	186±23	220±28
ИНл, мл	141±13	↓130±5 p*=0,0081	↓153±15 p*=0,0213	160±18	189±33
ИН ₂ , мл	298±30	↓276±12 p*=0,0130	↓327±31 p*=0,0085	346±41	409±61
ИИп	0,8 [0,6; 0,9]	↑0,8 [0,7;0,9] p*=0,0005	↑0,9 [0,8;0,9] p*=0,0007	0,8 [0,7; 0,8]	0,8 [0,6; 0,8]
ИИл	0,9 [0,7; 0,9]	↑0,9 [0,8; 0,9] p*=0,0026	↑0,9 [0,8; 0,9] p*=0,0309	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 0,8]
ИИ ₂	0,9 [0,8; 0,9]	↑0,9 [0,8; 0,9] p*=0,0005	↑0,9 [0,8; 0,9] p*=0,0023	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,6; 0,8]

В этих группах выявлено достоверное увеличение инспираторной возду-

хонаполненности (IB_2) на фоне снижения объемов патологических изменений в среднем (IS_2) и нижнем (IN_2) диапазонах плотности, о чем свидетельствует увеличение всех инспираторных индексов, что определяет положительную динамику, свидетельствующую об уменьшении структурных изменений в легких и улучшении функции.

При сравнении данных количественной КТ в экспираторную фазу статистически значимая разница выявлена по следующим показателям (таблица 39): в сторону увеличения – экспираторная воздухонаполненность в группах В, С, D; EO_2 в группе С; остаточная воздухонаполненность (относительный экспираторно-инспираторный показатель – ОВ) в группах В и С, экспираторные индексы в группах В, С, D; в сторону снижения – ЭСл в группе А, ЭНп в группе С, ЭНл, ЭН₂ в группе С и D.

Таким образом, анализируя полученные данные, мы установили, что параметры функциональных методов исследования оказались менее чувствительными для оценки динамики воздухонаполненности при СОД, при этом показатели КТ-денситоволлюметрии, отражающие объемы в обе фазы дыхания, оказались наиболее информативными. По данным количественной КТ положительная динамика определилась в группах В и С, что соответствует данным визуальной характеристики изменений в легких, при которой положительная динамика в группе В установлена у 6 (22%) больных, отрицательная – у 4 (15%), стабильное течение зарегистрировано у 17 (63%) пациентов, а в группе С положительная динамика выявлена у 12 (63%) больных, отрицательная – у 3 (16%), стабильное течение определили у 4 (21%) человек. В группе С пациентов со стабильной визуальной рентгенологической картиной было достоверно меньше, чем в группе В ($\chi^2=10,02$; $p<0,01$), что объясняет большую чувствительность к изменениям количественных показателей КТ-денситоволлюметрии в группе С.

Среди пациентов группы А наибольшее количество человек со стабильным течением – 13 (65%), отрицательная динамика встречалась чаще, чем положительная, у 5 (25%) и у 2 (10%) больных соответственно.

Таблица 39 – Экспираторные показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов в динамике

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Группа D	Группа Е
ЭВп, мл	111 [19; 333]	↑127 [31; 246] p*=0,0043	↑163 [58; 313] p*=0,0127	↑140 [27; 247] p*=0,0277	50 [32; 160]
ЭВл, мл	42 [11; 235]	55 [19; 179]	↑111 [27; 215] p*=0,0192	58 [12; 161]	32 [9; 158]
ЭВ ₂ , мл	169 [39; 607]	↑197 [70; 445] p*=0,0169	↑299 [92; 555] p*=0,0309	↑198 [39; 416] p*=0,0277	64 [59; 318]
ЭОп, мл	834±87	837±77	1349±468	655±107	842±229
ЭОл, мл	656±78	683±64	742±73	528±77	747±235
ЭО ₂ , мл	1491±162	1519±139	↑1619±155 p*=0,0037	1218±158	1589±463
ОВп	0,06 [0,03; 0,13]	↑0,1 [0,02; 0,15] p*=0,0204	↑0,08 [0,04; 0,15] p*=0,0002	0,12 [0,02; 0,18]	0,05 [0,02; 0,1]
ОВл	0,04 [0,01; 0,15]	0,05 [0,01; 0,11]	↑0,05 [0,02; 0,13] p*=0,0074	0,07 [0,01; 0,15]	0,02 [0,01; 0,07]
ОВ ₂	0,06 [0,04; 0,14]	↑0,09 [0,02; 0,14] p*=0,0446	↑0,06 [0,04; 0,14] p*=0,0074	0,1 [0,02; 0,16]	0,03 [0,02; 0,08]
ЭСп, мл	591±52	647±46	711±50	540±69	665±119
ЭСл, мл	↓463±47 p*=0,0461	551±40	597±50	458±50	613±149
ЭС ₂ , мл	1054±96	1197±85	1307±99	998±117	1278±266
ЭНп, мл	356±29	334±25	↓379±27 p*=0,0015	437±63	433±39
ЭНл, мл	312±29	289±25	↓336±27 p*=0,0106	↓388±66 p*=0,0456	394±45
ЭН ₂ , мл	668±54	623±47	↓715±53 p*=0,0030	↓825±127 p*=0,0443	827±71
ЭИп	0,12 [0,06; 0,29]	↑0,16 [0,05; 0,25] p*=0,0044	↑0,19 [0,08; 0,28] p*=0,0074	↑0,15 [0,06; 0,28] p*=0,0431	0,09 [0,07; 0,16]
ЭИл	0,06 [0,02; 0,26]	↑0,09 [0,05; 0,17] p*=0,0255	↑0,15 [0,05; 0,26] p*=0,0005	0,09 [0,03; 0,23]	0,07 [0,02; 0,19]
ЭИ ₂	0,09 [0,04; 0,33]	↑0,13 [0,05; 0,22] p*=0,0044	↑0,17 [0,07; 0,28] p*=0,0127	↑0,13 [0,05; 0,26] p*=0,0431	0,07 [0,06; 0,17]

В группе D положительная динамика встречалась у 2 (25%) человек, отрицательная – у 3 (38%), течение без динамики отмечено у 3 (38%) пациентов. Более выраженные изменения по показателям КТ-денситоволюметрии в группе D объясняет достоверно меньшее количество человек в группе со стабильными визуальными характеристиками ($\chi^2=12,56$; $p<0,001$). В группе E положительная динамика определена у 3 (60%) больных, стабильное течение у 2 (40%), отрицательной динамики у пациентов данной группы выявлено не было.

4.4. Годовая динамика показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания у больных саркоидозом органов дыхания в зависимости от вида терапии

Лечение саркоидоза на современном этапе направлено на уменьшение симптомов болезни и минимизацию изменений структуры органов, влекущих за собой функциональные нарушения, тем самым снижающих качество жизни больных. Текущие варианты лечения сосредоточены на прекращении образования и распространения гранулемы [92]. Существующие на сегодняшний день схемы лечения саркоидоза носят рекомендательный характер [28], решение о начале терапии, как и ответ на проводимое лечение, зависят от исходной тяжести заболевания.

С целью оценить динамику показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания в ответ на проводимую терапию в течение 1 года, пациенты с СОД, прошедшие оба этапа исследования, были разделены на группы: группа больных, получавших ГКС (преднизолон или метипред в дозировках от 5 до 40 мг), включала в себя 24 человека (30%), средний возраст $47,7\pm 3,1$ лет, из которых 18 женщин (75%) и 6 мужчин (25%); группа принимавших не ГКС, в данном случае – витамин E и пентоксифиллин в сочетании или в виде монотерапии, состояла из 44 человек (56%), средний возраст $48,2\pm 1,8$, из которых женщин 35 человек (79%), мужчин – 9 человек (21%). Исходное распределение пациентов в группах, согласно стадиям саркоидоза, представлено в таблице 40.

Таблица 40 – Стадии СОД в группах по виду терапии

Стадия	Лечение ГКС (n=24)	Лечение не ГКС (n=44)
0	0 (0%)	0 (%)
I	1 (4%)	3 (7%)
II	11 (50%)	23 (52%)
III	10 (42%)	15 (34%)
IV	2 (8%)	3 (7%)

Группа, пациенты которой принимали ГКС, статистически значимо отличалась от группы пациентов, которые принимали витамин Е и пентоксифиллин, меньшей частотой встречаемости II стадии СОД ($\chi^2=12,17$; $p<0,001$).

Исходные данные показателей спирометрии и реакции бронхов в пробе с бронхолитиком короткого действия в группах и через год представлены в таблице 41. На всех этапах исследования достоверной статистической межгрупповой разницы показателей выявлено не было. У пациентов, не получавших ГКС, через год выявлено статистически значимое снижение ПОС (таблица 41).

При индивидуальном анализе данных установлено, что в группе получавших ГКС, у 2 (8%) больных были нарушения функции дыхания по рестриктивному типу, у 1 (4%) по обструктивному и у 1 (4%) по смешанному, у 6 (25%) пациентов выявлены нарушения проходимости дыхательных путей на уровне дистальных бронхов. К концу наблюдения улучшение показателей спирометрии выявлено у 7 (29%) пациентов, ухудшение у 3 (13%).

В группе больных, не получавших ГКС, в начале исследования нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному типу наблюдались у 2 (5%) пациентов, по обструктивному – у 3 (7%) человек, по смешанному – у 3 (7%), нарушения на уровне мелких бронхов были выявлены у 14 (32%) пациентов. В конце исследования рестриктивный тип нарушений диагностирован у 1 (2%) больного, обструктивный у 2 (5%), смешанный у 2 (5%), нарушение проходимости на уровне мелких бронхов наблюдались у 7 (16%) человек ($\chi^2=65,74$; $p<0,001$). В конце наблюдения выявлено, что у 10 (23%) больных показатели вентиляционной функции легких по данным спирографии улучшились, а у 13 (30%) ухудшились.

Таблица 41 – Показатели спирометрии и пробы на бронхолитик в динамике в группах больных, получавших и не получавших ГКС

Показатель	Лечение ГКС	Лечение не ГКС	p
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	<u>78,9±1,4</u>	<u>77,6±2,1</u>	0,6641
	76,9±1,0 p*=0,2966	79,0±1,1 p*=0,5012	0,2172
ФЖЕЛ, % долж.	<u>99,3±3,9</u>	<u>99,9±3,5</u>	0,9182
	101,5±3,4 p*=0,6042	102,6±2,8 p*=0,4857	0,8157
ОФВ ₁ , % долж.	<u>98,1±3,6</u>	<u>100,8±2,6</u>	0,5513
	96,8±3,1 p*=0,3186	99,2±2,6 p*=0,1375	0,5847
ОФВ ₁ /ЖЕЛ,%долж.	<u>99,3±1,7</u>	<u>99,8±1,3</u>	0,8048
	96,9±1,4 p*=0,4420	99,5±1,3 p*=0,7617	0,2159
ПОС, % долж.	<u>104,2±3,9</u>	<u>104,5±2,9</u>	0,9402
	102,6±2,7 p*=0,8156	↓96,4±2,6 p*=0,0035	0,1713
МОС ₅₀ , % долж.	<u>88,3±7,3</u>	<u>102,4±10,9</u>	0,3675
	87,4±5,9 p*=0,7231	90,2±4,5 p*=0,6804	0,7246
МОС ₇₅ , % долж.	<u>62,5±4,8</u>	<u>73,7±5,3</u>	0,1743
	63,6±4,4 p*=0,9203	73,4±5,2 p*=0,2922	0,2309
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	<u>81,9±5,7</u>	<u>90,1±5,1</u>	0,3200
	80,7±4,4 p*=0,6666	83,7±4,8 p*=0,1275	0,6882
ΔОФВ ₁ , %	<u>3,5 [0,01; 7,8]</u>	<u>2,6 [1,0; 5,9]</u>	0,8621
	5,0 [3,0; 10,5] p*=0,6874	2,0 [0,01; 5,0] p*=0,4270	0,0514
ΔФЖЕЛ, %	<u>3,0 [0,01; 7,0]</u>	<u>1,4 [0,01; 4,6]</u>	0,3401
	4,0 [1,0; 7,5] p*=0,6165	↓-0,5 [-2,5; 3,0] p*=0,0328	0,0402
ΔМОС ₅₀ , %	<u>12,0 [3,9; 33,5]</u>	<u>7,1 [1,0; 16,3]</u>	0,2198
	↓7,0 [4,5; 21,0] p*=0,0126	11,0 [3,2; 16,0] p*=0,7003	0,9319
ΔМОС ₇₅ , %	<u>17,6 [8,2; 26,7]</u>	<u>18,9 [4,0; 33,3]</u>	0,8444
	17,0 [4,0; 33,5] p*=0,7782	10,0 [-4,5; 22,0] p*=0,2246	0,8444
ΔПОС, %	<u>5,7 [0,3; 15,4]</u>	<u>3,5 [-1,1; 10,0]</u>	0,4526
	5,5 [3,0; 10,5] p*=0,8405	↑8,0 [-1,0; 14,0] p*=0,0350	0,5803

Примечание: здесь и далее в числителе – данные в начале исследования, в знаменателе – данные в конце исследования, p – значимость различий между группами, получавших и не получавших ГКС (непарный метод); p* – значимость различий в группе между данными в начале и в конце исследования (парный метод).

При анализе среднегрупповых показателей спирометрии после пробы с бронхолитиком короткого действия отмечено статистически значимое различие в сторону снижения Δ ФЖЕЛ и увеличения Δ ПОС в группе не получавших ГКС. В динамике у пациентов, принимавших ГКС, зафиксировано снижение Δ МОС₅₀. При индивидуальной оценке исходных результатов пробы у пациентов, лечившихся ГКС, у 4 (17%) больных было зафиксировано отклонение значений $ОФВ_1$ более 12%; у 4 (17%) пациентов отмечалась реакция на бронхолитик на уровне дистальных бронхов, что свидетельствовало о положительном бронходилатационном ответе на сальбутамол. Через год положительная проба на сальбутамол была выявлена у 6 (25%) пациентов, в том числе положительная реакция мелких дыхательных путей на бронхолитик короткого действия определялась у 2 (5%). Положительная реакция на бронхолитик (по исходным данным группы, не получавшей ГКС) была выявлена у 13 (30%) пациентов, в том числе у 12 (23%) больных прирост показателей определился на уровне мелких дыхательных путей. В конце исследования проба считалась положительной у 11 (25%) больных.

При анализе показателей бодиплетизмографии в группе, пациенты которой лечились ГКС, в динамике обнаружено достоверное снижение значений ВГО, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ВГО/ОЕЛ (таблица 42); в группе, где пациенты лечились не ГКС, достоверная разница наблюдалась только у Росс, межгрупповая разница определилась только у ВГО/ОЕЛ и IC, значения показателей у пациентов, получавших ГКС, были ниже.

Медианные значения показатели диффузионной способности легких достоверно не изменились в динамике ни в одной из групп (таблица 43). При анализе индивидуальных данных в группе принимавших ГКС диффузионная способность легких ниже 80% в начале и в конце исследования определялась у 2 (8%) человек, ниже 60% у 1 (4%); в конце исследования снижение значений с уровня нормальных до менее 80% наблюдалась у 3 (13%) пациентов. При индивидуальной оценке значений DLCO больных, принимавших не ГКС, исходное снижение ниже 80% выявили у 6 (14%), в конце исследования у этих пациентов

значения нормализовались. У 2 (5%) человек в конце наблюдения наблюдалось снижение диффузионной способности легких с нормальных значений до уровня ниже 80% от должной.

Таблица 42 – Показатели бодиплетизмографии в динамике в группах, получавших и не получавших ГКС

Показатель	Лечение ГКС	Лечение не ГКС	p
ОЕЛ, % долж.	107 [98; 119]	110 [92; 127]	0,7066
	104 [89; 110] p*=0,1183	111 [95; 120] p*=0,6084	0,2839
ВГО, % долж.	105 [80; 129]	108 [92; 135]	0,6357
	↓96 [73; 106] p*=0,0347	106 [91; 137] p*=0,3130	0,0505
ООЛ, % долж.	122 [97; 143]	121 [92; 153]	0,3376
	↓106 [70; 121] p*=0,0075	112 [90; 131] p*=0,4524	0,4389
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	113 [98; 134]	110 [88; 125]	0,1553
	↓97 [81; 112] p*=0,0018	104 [82; 120] p*=0,5387	0,5805
ВГО/ОЕЛ, % долж.	98 [87; 107]	101 [94; 113]	0,5161
	↓91 [78; 97] p*=0,0495	104 [94; 121] p*=0,2439	0,0295
IC, л	2,5 [2,2; 2,9]	2,4 [2,1; 3,0]	0,9502
	2,5 [2,2; 3,2] p*=0,4997	2,2 [1,9; 2,7] p*=0,3505	0,0170
ERV, л	0,9 [0,5; 1,1]	1,0 [0,7; 1,4]	0,6810
	0,8 [0,5; 1,2] p*=0,7564	1,2 [0,7; 1,6] p*=0,1358	0,3258
IRV, л	1,8 [1,6; 2,4]	1,7 [1,4; 2,2]	0,8652
	1,8 [1,6; 2,6] p*=0,8107	1,7 [1,3; 2,2] p*=0,6406	0,2644
Rосс, кПа с/л	0,2 [0,1; 0,4]	0,28 [0,19; 0,4]	0,3243
	0,2 [0,09; 0,33] p*=0,1208	↓0,26 [0,16; 0,37] p*=0,0054	0,1817
IVC, л	3,3 [2,8; 4,0]	3,3 [2,8; 4,2]	0,9669
	3,3 [2,8; 4,2] p*=0,7049	3,1 [2,9; 4,0] p*=0,6830	0,9568

При визуальном анализе данных КТ выявлено, что в группе, получавших ГКС, ухудшение рентгенологической картины произошло в 6 случаях (25%), в группе, не получавших ГКС – в 7 (16%), улучшение по качественным характе-

ристикам зафиксировано у 7 больных (29%) из группы с ГКС и у 14 (32%) из получавших витамин Е и пентоксифиллин; группы достоверно различались по частоте случаев стабильной рентгенологической картины, которая зафиксирована в 11 (46%) и 23 (52%) случаях соответственно, ($\chi^2=12,17$; $p<0,001$).

Таблица 43 – Показатели диффузионной способности легких в динамике в группах, получавших и не получавших ГКС

Показатель	Лечение ГКС	Лечение не ГКС	p
DLCO, %	93 [85; 103]	98 [85; 108]	0,4969
	93 [84; 101]	97 [87; 112]	0,6399
	$p^*=0,9622$	$p^*=0,7343$	
КСО, %	98 [92; 110]	111 [94; 121]	0,1236
	103 [91; 110]	106 [66; 142]	0,9216
	$p^*=0,3967$	$p^*=0,3695$	

Исходные значения ИВ₂ в группе, получавших ГКС, были достоверно ниже, чем в группе, получавших терапию не ГКС – 2942±222 и 3580±184 мл ($p=0,0366$), соответственно, в конце наблюдения достоверной разницы между значениями показателей выявлено не было.

При сравнении показателей КТ-денситоволюметрии в динамике, в группе ГКС выявлено увеличение показателей воздухонаполненности на вдохе и выдохе (рисунок 16): ИВ₂ с 2942±222 до 3509±246 мл ($p=0,0036$); ЭВ₂ с 68 [17;279] до 152 [59;457] ($p=0,0023$).

В группе пациентов, лечившихся не ГКС, также выявлено достоверное динамическое увеличение значений ИВ₂ с 3580±184 до 3863±184 мл ($p=0,0274$) и ЭВ₂ с 87 [22; 174] до 214 [61; 514] мл ($p=0,0013$). В обеих группах с одинаковой достоверностью выявлено снижение показателя ИС₂: в группе с ГКС – с 1408±129 до 815±78 мл ($p=0,00002$), во второй группе с 1089±78 до 796±63 мл ($p=0,00002$). В группе лечившихся ГКС отмечалось статистически незначимое снижение объема изменений в нижнем диапазоне плотности в динамике с 329±21 до 308±28 мл ($p=0,2981$), в группе, пациенты которой лечились не ГКС, снижение ИН₂ было также недостоверным – с 317±15 до 302±16 мл ($p=0,0942$). Но в обеих группах в динамике отмечено статистически значимое увеличение значений индексов ИИ₂, ЭИ₂ и ОВ₂ (таблица 44).

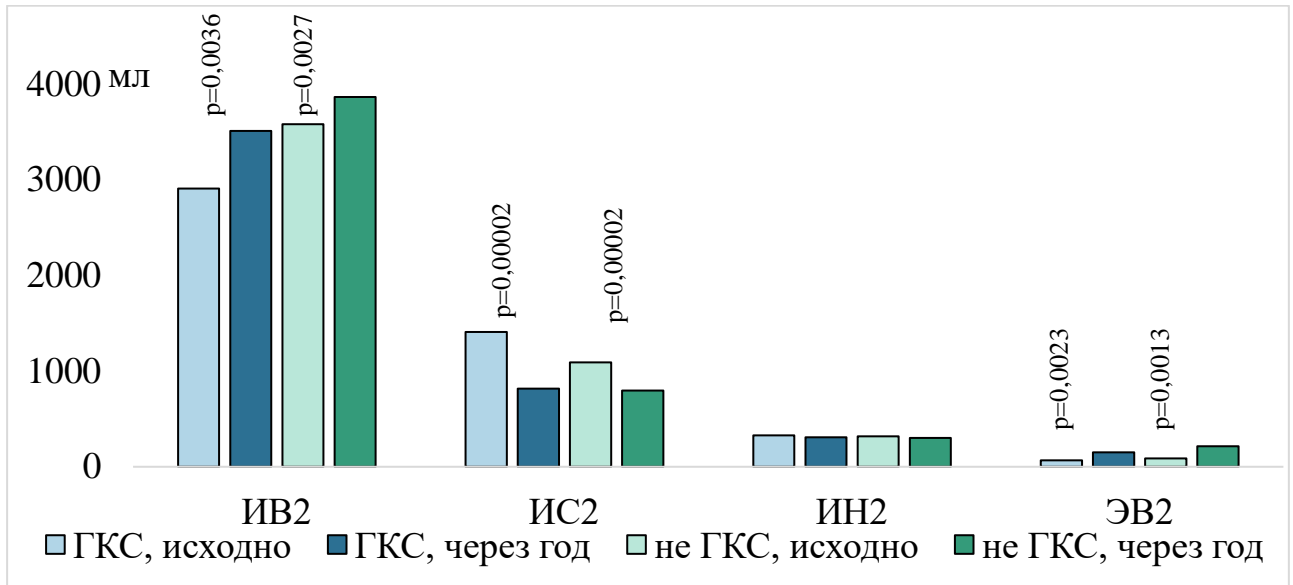


Рисунок 16 – Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии в группах, получавших и не получавших ГКС в динамике.

Таблица 44 – Сравнительный анализ индексов КТ-денситоволюметрии в динамике в группах, получавших и не получавших ГКС

Показатель	Лечение ГКС	Лечение не ГКС	p
ИИ ₂	0,7 [0,6; 0,8]	0,8 [0,7; 0,9]	0,4336
	0,9 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 0,9]	0,7511
	p*=0,0014	p*=0,0001	
ЭИ ₂	0,09 [0,02; 0,2]	0,07 [0,03; 0,1]	0,9690
	0,1 [0,07; 0,3]	0,1 [0,05; 0,3]	0,7049
	p*=0,0004	p*=0,0014	
ОВ ₂	0,04 [0,02; 0,1]	0,03 [0,02; 0,06]	0,8676
	0,06 [0,02; 0,1]	0,06 [0,03; 0,1]	0,8449
	p*=0,0036	p*=0,0099	

При корреляционном анализе в группе, пациенты которой лечились ГКС, в начале исследования были выявлены взаимосвязи ФЖЕЛ с индексами ЭИ₂ и ОВ₂ (таблица 45), которые к концу исследования не определялись, но при этом обнаружались корреляции с инспираторными показателями ИВ₂ и ИС₂ (таблица 46). У ОФВ₁ взаимосвязи определялись только в начале исследования с ЭВ₂, ЭИ₂ и ОВ₂. У показателя МОС₅₀ положительная связь с ИС₂ к концу исследования усилилась, также, как и отрицательная с ИИ₂; появилась положительная корреляция средней силы с ИН₂. На всех этапах исследования СОС₂₅₋₇₅ был вза-

имосвязан с ИС₂. Показатели бодиплетизмографии ООЛ, ВГО имели связи с ИВ₂ только до лечения, в конце исследования были выявлены отрицательные корреляции ОЕЛ с ИС₂, ИН₂, положительная с ИИ₂. Из показателей диффузионной способности легких корреляция была выявлена у КСО с ИН₂ только после лечения.

Таблица 45 – Корреляционные взаимосвязи исходных значений показателей КТ-денситоволюметрии и вентиляционной функции легких у больных, получавших ГКС

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	МОС ₅₀ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ % долж.	ООЛ, % долж.	ВГО, % долж.
ИВ ₂ , мл	–	–	–	–	r=0,48 p=0,0254	r=0,45 p=0,036
ИС ₂ , мл	–	–	r=0,51 p=0,0189	r=0,51 p=0,0184	–	–
ИИ ₂	–	–	r=-0,46 p=0,0347	–	–	–
ЭВ ₂ , мл	–	RS=0,42 p=0,0490	–	–	–	–
ЭИ ₂	RS=0,46 P=0,0410	RS=0,56 p=0,010	–	–	–	–
ОВ ₂	RS=0,55 p=0,0183	RS=0,62 p=0,0066	–	–	–	–

Таблица 46 – Корреляционные взаимосвязи показателей КТ-денситоволюметрии и вентиляционной функции легких у больных, получавших ГКС, в конце исследования

Показатель	ИВ ₂ , мл	ИС ₂ , мл	ИН ₂ , мл	ИИ ₂
ФЖЕЛ, % долж.	r=0,48 p=0,0329	r=-0,45 p=0,0458	–	–
ПОС, % долж.	–	r=0,49 p=0,0268	–	–
МОС ₅₀ , % долж.	–	r=0,71 p=0,0004	r=0,57 p=0,0082	RS=-0,53 p=0,0167
СОС ₂₅₋₇₅ % долж.	–	r=0,49 p=0,0284	–	–
ОЕЛ, % долж.	–	RS=-0,53 p=0,0201	r=-0,52 p=0,0236	r=0,53 p=0,0187
КСО, %	–	–	r=0,54 p=0,0160	–

В группе больных, получавших витамин Е и/или пентоксифиллин, также были выявлены корреляционные взаимосвязи: в начале исследования ФЖЕЛ имела положительную связь с ИВ₂ (таблица 47), которая после лечения несколько усилилась, и были выявлены положительная взаимосвязь с ИИ₂, отрицательные связи с ИС₂ и ИН₂ (таблица 48).

Таблица 47 – Корреляционные взаимосвязи исходных значений показателей КТ-денситоволюметрии и спирометрии у больных, не получавших ГКС

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	ПОС, % долж.	МОС ₇₅ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИВ ₂ , мл	r=0,39 p=0,0106	r=0,44 p=0,0031	–	r=0,47 p=0,0013	–	–
ИС ₂ , мл	–	r=-0,50 p=0,0007	–	r=-0,34 p=0,0258	–	–
ИН ₂ , мл	–	r=-0,38 p=0,0111	–	–	–	–
ИИ ₂	–	RS=0,31 p=0,0435	–	–	–	–
ЭВ ₂ , мл	–	–	Rs=-0,45 p=0,0030	–	–	Rs=-0,48 p=0,0012
ЭИ ₂	–	–	Rs=-0,45 p=0,0042	–	Rs=-0,43 p=0,0070	Rs=-0,52 p=0,0008
ОВ ₂	–	–	Rs=-0,48 p=0,0049	–	–	Rs=-0,43 p=0,0153

Взаимосвязи ОФВ₁ с ИВ₂, ИС₂, ИН₂, ИИ₂ определялись как в начале, так и в конце наблюдения. До лечения ОФВ₁/ЖЕЛ имел отрицательные связи с ЭВ₂, ЭИ₂, ОВ₂, в конце исследования связь определялась только с ЭВ₂. ПОС в начале исследования коррелировала с ИВ₂, ИС₂, к концу наблюдения связь определялась с ИН₂. Взаимосвязи МОС₅₀ с ИС₂, ИН₂, ИИ₂ появились в конце исследования. Связь МОС₇₅ с ЭИ₂ в конце исследования уже не определялась, но появились корреляции с ИС₂, ИН₂, ИИ₂. В начале исследования СОС₂₅₋₇₅ была взаимосвязана с ЭВ₂, ЭИ₂ и ОВ₂, после лечения – только с ЭИ₂.

Таким образом, у пациентов в ответ как на гормональную, так и на негормональную терапию через год отмечалась преимущественно положительная динамика структурно-функциональных изменений в легких при СОД.

Таблица 48 – Корреляционные взаимосвязи показателей КТ-денситоволюметрии и вентиляционной функции легких у больных, не получавших ГКС, в конце исследования

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	ПОС, % долж.	МОС ₅₀ , % долж.	МОС ₇₅ , % долж.	МОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИВ ₂ , мл	r=0,44 p=0,0039	r=0,44 p=0,0036	–	–	–	–	–
ИС ₂ , мл	r=-0,53 p=0,0004	r=-0,6 p<0,001	–	–	r=-0,40 p=0,0100	r=-0,42 p=0,0070	–
ИН ₂ , мл	r=-0,37 p=0,0196	r=-0,5 p=0,0009	–	r=-0,34 p=0,0337	r=-0,41 p=0,0082	r=-0,37 p=0,0205	–
ИИ ₂	RS=0,44 p=0,0044	RS=0,54 p=0,0003	–	–	RS=0,38 p=0,0144	RS=0,47 p=0,0025	–
ЭВ ₂ , мл	–	–	RS=-0,32 p=0,0446	–	–	–	–
ЭИ ₂	–	–	–	–	–	–	RS=-0,34 p=0,0295

Более высокий процент случаев ухудшения течения заболевания в группе пациентов, получавших ГКС, вероятно, мог быть связан с уровнем приверженности к лекарственной терапии. Согласно результатам анкетирования по опроснику КОП-25п [20] у пациентов, которым были назначены ГКС, уровень приверженности лекарственной терапии составил $49\pm 5\%$ (низкий), свидетельствующий о том, что медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться не будут или скорее не будут.

Глюкокортикостероиды считаются терапией первой линии у большинства пациентов с саркоидозом, у которых есть показания к лечению. В рандомизированном контролируемом исследовании 58 пациентов с прогрессирующим СОД G.J. Gibson et al. [53] показали, что длительный ежедневный прием ГКС обуславливал более значимую положительную динамику показателей функции внешнего дыхания по сравнению с группой, получавшей прерывистое симптоматическое лечение кортикостероидами [46].

Несоблюдение режима лечения при саркоидозе можно сопоставить с прерывистым симптоматическим лечением и предположить, что у пациентов с саркоидозом, у которых есть показания к лечению, но которые не соблюдают режим лекарственной терапии, клинические результаты могут быть хуже, чем у тех, кто получает непрерывное лечение, следовательно, способность пациента придерживаться непрерывного курса лечения с соблюдением всех рекомендаций по приему лекарственных препаратов, имеет решающее значение в дальнейшем течении заболевания.

Мы стремились оценить связь приверженности лечению у пациентов с СОД, получавших и не получавших ГКС, со структурно-функциональными изменениями в легких. У пациентов с СОД нарушения функции дыхания в большей степени связаны с гетерогенностью обструкции на уровне мелких периферических бронхов, о чем свидетельствуют признаки экспираторной гиперинфляции. Согласно нашим исследованиям, в группе, пациенты которой лечились ГКС, значения показателей воздухонаполненности, измеренные методом бодиплетизмографии, статистически значимо снизились на фоне ле-

чения, при этом мы отметили достоверное повышение показателя количественной КТ – экспираторной воздухонаполненности на фоне также достоверного увеличения инспираторной воздухонаполненности, вероятно, это связано с регрессией паренхиматозных структурных изменений в процессе лечения ГКС, но не с бронхами.

С целью выявить зависимость проходимости дистальных бронхов, от уровня приверженности лечению и воздухонаполненности легких на выдохе, определенной методом КТ-денситоволюметрии, у больных, получавших ГКС, методом пошаговой линейной регрессии на совокупности параметров было построено регрессионное уравнение:

$$\text{СОС}_{25-75} (\% \text{ долж.}) = 71,77 - 0,029 \times \text{ЭВ}_2 + 0,363 \times \text{Cd} (\%),$$

где ЭВ₂ – экспираторная воздухонаполненность обоих легких, мл; Cd – приверженность лекарственной терапии, %. Значимость регрессии 96,15%.

В группе, пациенты которой не получали ГКС, прослеживалась связь между инспираторным индексом и ОФВ₁ на всех этапах исследования, а уровень приверженности лекарственной терапии составил 53±2% (средний), что означает, что медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут [20]. На всей совокупности параметров построено регрессионное уравнение с использованием пошаговой линейной регрессии:

$$\text{ОФВ}_1 (\% \text{ долж.}) = -1,52 + 95,15 \times \text{ИИ}_2 + 0,401 \times \text{Cd},$$

где ИИ₂ – инспираторный индекс обоих легких; Cd – приверженность лекарственной терапии, в %. Значимость регрессии 99,88%.

Следовательно, приверженность лечению может быть важным фактором для определения реальной эффективности схем лечения при саркоидозе.

С целью прогноза эффективности лечения дискриминантному анализу подверглись пациенты с СОД, принимавшие ГКС. Для данной цели ретроспективно, по исходным данным, пациенты были разделены на две группы: с отрицательной рентгенологической динамикой спустя год наблюдения и лечения; с положительной и стабильной визуальной динамикой данных КТ че-

рез год (совмещение пациентов с положительной и стабильной визуальной рентгенологической динамикой было обосновано тем, что у пациентов со стабильной динамикой регистрировалась положительная динамика по количественным показателям КТ-денситоволюметрии). Были выбраны параметры, предположительно ассоциированные с недостижением эффективности от лечения ГКС. Методом пошагового дискриминантного анализа было построено дискриминантное уравнение, которое включало параметр спирометрии (MOC_{50} , в % от должного) и приверженность лекарственной терапии (Cd , в баллах), 1 балл присваивался пациентам, уровень приверженности лекарственной терапии которых 50% и менее, 2 балла – тем, у кого 51% и более. Дискриминантное уравнение имеет вид:

$$D = 0,652 \times MOC_{50}(\%, \text{ долж.}) - 43,381 \times Cd, \text{ (в баллах)}$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным $-0,55$.

При величине D равной граничному значению дискриминантной функции или больше неё у больного СОД, принимавшего ГКС, прогнозируется неэффективность лечения, при D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируется эффективность терапии ГКС.

Чувствительность (в %), определенная, как отношение истинно положительных результатов прогноза к сумме истинно положительных результатов и ложно отрицательных, составила 83,3%. Специфичность (в %), рассчитанная, как отношение истинно отрицательных результатов прогноза к сумме истинно отрицательных результатов и ложно положительных, составила 80,0%. Точность (в %), рассчитанная как отношение суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов прогноза к общему количеству выполненных прогнозов, составила 80,8% [13].

Предложенный способ прогнозирования позволит клиницистам выявлять больных, требующих пересмотра плана терапии в целях избежать отрицательной динамики в течение года.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

5.1. Сравнительный анализ показателей КТ-денситоволюметрии и функции внешнего дыхания в зависимости от динамики рентгенологической картины

По результатам качественного визуального анализа рентгенологической картины, полученной нами в конце исследования, больные СОД ретроспективно были разделены на три группы в зависимости от характера течения болезни на протяжении года наблюдения. В группу I вошли 15 человек (19%), средний возраст $50,3 \pm 3,2$ года, у которых через год от начала исследования визуально была зарегистрирована отрицательная рентгенологическая динамика данных КТ органов грудной клетки, проявлявшаяся увеличением размеров внутригрудных лимфатических узлов более 5 мм по малому вектору и/или увеличением объема характерных для саркоидоза изменений в легких; в группу II были включены 39 человек (49%), средний возраст $48,3 \pm 1,6$ лет, рентгенологическая картина у которых с течением контрольного времени не изменилась; в группу III вошли 25 пациентов (32%), средний возраст $43,8 \pm 2,9$ лет, у которых было зарегистрировано уменьшение размеров внутригрудных лимфатических узлов по малому вектору более чем на 5 мм и/или уменьшение объема характерных для саркоидоза патологических изменений в паренхиме легких – положительная рентгенологическая динамика.

Распределение пациентов в группах по исходным данным согласно стадиям J.G. Scadding представлено в таблице 49, статистически значимых различий между фактическим количеством человек с определенной стадией заболевания в группах выявлено не было.

Из 79 пациентов, прошедших контрольные исследования через год, 24 (30%) получали лечение системными ГКС, 44 (56%) принимали витамин E и пентоксифиллин в сочетании или в виде монотерапии, а 11 (14%) человек

наблюдались без лечения.

Таблица 49 – Распределение больных в группах в зависимости от стадии СОД

Стадия	Группа I(n=15)	Группа II(n=39)	Группа III(n=25)
0	–	1 (3%)	–
I	–	4 (10%)	2 (10%)
II	6 (40%)	19 (49%)	15 (60%)
III	8 (53%)	13 (33%)	6 (30%)
IV	1(7%)	2 (5%)	2 (10%)

Примечание: здесь и в таблице 50 в процентах от числа больных в группе

В таблице 50 отражено распределение больных СОД в группах по варианту проводимой терапии в течение года, группы II и III достоверное различались по количеству пациентов, получавших ГКС ($\chi^2=6,32$; $p<0,05$).

Таблица 50 – Распределение больных СОД в зависимости от вида терапии

Терапия	Группа I(n=15)	Группа II(n=39)	Группа III(n=25)
Без лечения	1 (7%)	9 (23%)	1 (4%)
Не ГКС	9 (60%)	22 (56%)	13 (52%)
ГКС	5 (33%)	8 (21%)	11 (44%)

Среднегрупповые значения показателей спирометрии во всех группах находились в границах допустимой нормы (рисунок 17). При сравнении данных спирометрии в группе I в динамике наблюдалось достоверное снижение $ОФВ_1$, его значение в конце исследования стало статистически значимо меньше, чем в группе II ($91,7\pm 5,7$ и $102,1\pm 1,8\%$, соответственно, $p=0,0265$). К концу наблюдения величина ФЖЕЛ в группах I и II также статистически значимо различалась ($94,9\pm 6,1$ и $107,1\pm 2,5\%$, соответственно, $p=0,0309$). В группе II в динамике статистически значимо снизилось значение ПОС. В группе III статистически значимо не изменился ни один из показателей спирометрии.

При сравнительном анализе данных бодиплетизмографии отмечено, что во всех трех группах показатели оставались достаточно стабильными на протяжении года. Статистически значимая разница выявлено только у показателя Росс в группе II в сторону его снижения в динамике. При этом в группах I и II к концу наблюдения определена значимая межгрупповая разница по

ОЕЛ и ООЛ (таблица 51).

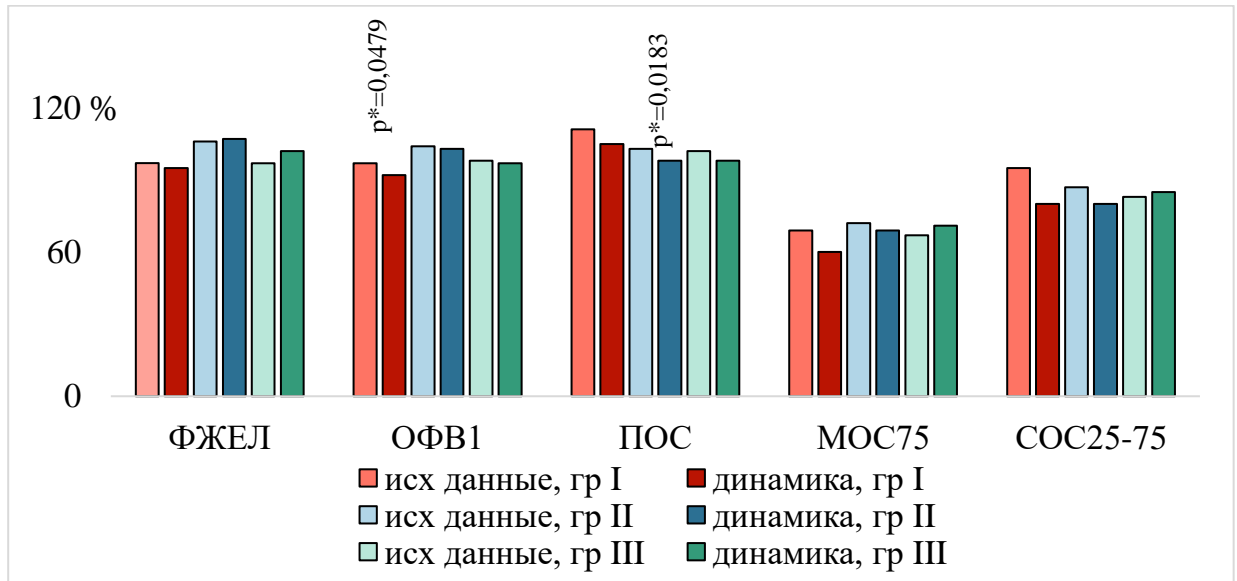


Рисунок 17 – Показатели спирографии у больных СОД в зависимости от динамики рентгенологической картины в начале и в конце исследования
Здесь и далее, р*– уровень значимости различий показателя между исходными данными и через год (парный метод).

Таблица 51 – Показатели бодиплетизмографии у больных СОД в зависимости от динамики рентгенологической картины в начале и в конце исследования

Показатель	Группа I (n=15)	Группа II (n=39)	Группа III (n=25)
ОЕЛ, %, долж.	100 [89; 116] 87 [74; 104]	115 [106; 126] 114 [102; 126] $p_{I-II}=0,0006$	111 [98; 121] 105 [93; 111]
ВГО, %, долж.	96 [86; 106] 96 [76; 105]	112 [91; 136] 106 [94; 139]	105 [91; 119] 103 [80; 121]
ВГО/ОЕЛ, %, долж.	98 [90; 105] 96 [94; 129]	103 [91; 112] 96 [89; 112]	97 [88; 102] 99 [87; 121]
ООЛ, %, долж.	100 [90; 123] 82 [72; 106]	137 [103; 165] 121 [94; 131] $p_{I-II}=0,0327$	120 [95; 130] 109 [90; 128]
ООЛ/ОЕЛ, %, долж.	103 [94; 116] 88 [85; 100]	118 [92; 130] 105 [87; 116]	105 [94; 113] 101 [81; 117]
Росс, кПа с/л	0,3 [0,1; 0,5] 0,2 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,4] 0,2 [0,1; 0,3] $p^*=0,0146$	0,2 [0,2; 0,3] 0,2 [0,1; 0,4]

В группе I исходные данные общей (DLCO) и удельной (КСО) диффузионной способности легких и полученные через год достоверно не изменя-

лись. DLCO на уровне 91 [77; 107] и 89 [78; 98] %, соответственно, ($p=0,6356$); КСО 96 [84; 120] и 96 [88; 112] %, соответственно ($p=0,4413$). В группе II DLCO составил 102 [93; 111] и 99 [92; 113] % ($p=0,7156$); КСО – 105 [99; 119] и 107 [99; 114] % ($p=0,2326$). В группе III уровень DLCO составил 86 [81; 101] и 91 [84; 102] % ($p=0,0980$); КСО 96 [85; 111] и 91 [84; 102] % ($p=0,4603$).

Через год в группе I выявлено статистически значимое снижение показателей КТ-денситоволюметрии, таких как ИС₂, ЭВ₂ (рисунок 18).

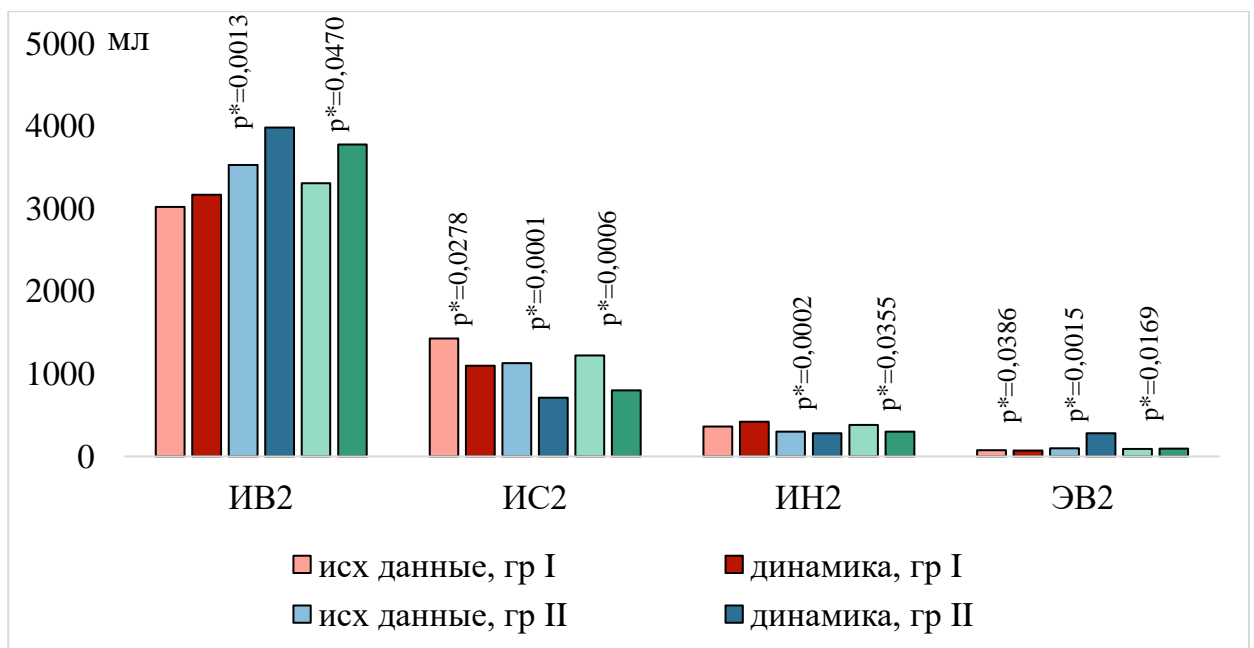


Рисунок 18 – Показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в зависимости от динамики рентгенологической картины в начале и в конце исследования.

При сравнении значений показателей КТ-денситоволюметрии с разработанными градациями отклонений от нормы, в группе I выявлено: в начале и в конце исследования отклонение инспираторной воздухонаполненности ниже нормы легкой степени, не имеющее достоверной разницы в динамике; экспираторная воздухонаполненность за период наблюдения статистически значимо снизилась, но значения были в пределах нормы; уровень ИС₂ в начале исследования соответствовал структурным нарушениям умеренной степени тяжести, в конце исследования статистически значимо снизился до

отклонений легкой степени; значения $ИН_2$ на первом этапе соответствовали отклонениям от нормы легкой степени тяжести, в конце исследования среднее групповое значение увеличилось до уровня умеренных нарушений, но статистически незначимо. Значения индексов $ИИ_2$, $ЭИ_2$ и $ОВ_2$ в группе I через год достоверно увеличились (таблица 52).

Таблица 52 – Показатели КТ-денситоволюметрии у больных СОД в зависимости от динамики рентгенологической картины в начале и в конце исследования

Показатель	Группа I (n=15)	Группа II (n=39)	Группа III (n=25)
$ИВ_2$, мл	3022±331 3171±297	3531±239 3984±212 $p^*=0,0013$ $p_{I-II}=0,0429$	3312±236 3780±261 $p^*=0,0470$
$ЭВ_2$, мл	77 [5; 261] 70 [18; 477] $p^*=0,0386$	98 [27; 294] 279 [98; 651] $p^*=0,0015$	92 [11; 181] 96 [35; 260] $p^*=0,0169$
$ИС_2$, мл	1430±194 1100±127 $p^*=0,0278$	1130±84 711±50 $p^*=0,0001$ $p_{I-II}=0,0008$	1225±134 801±76 $p^*=0,0006$ $p_{I-III}=0,0322$
$ИН_2$, мл	364±26 419±45	301±84 $p_{I-II}=0,0240$ 281±12 $p^*=0,0002$ $p_{I-II}=0,0001$	382±49 299±21 $p^*=0,0355$ $p_{I-III}=0,0069$
$ИИ_2$	0,7 [0,5; 0,7] 0,7 [0,7; 0,8] $p^*=0,0063$	0,8 [0,7; 0,9] 0,9 [0,8; 0,9] $p^*=0,0023$ $p_{I-II}=0,0008$	0,8 [0,6; 0,9] $p_{I-III}=0,0205$ 0,8 [0,7; 0,9] $p^*=0,0169$
$ЭИ_2$	0,06 [0,02; 0,14] 0,08 [0,05; 0,25] $p^*=0,0077$	0,08 [0,03; 0,2] 0,20 [0,02; 0,3] $p^*=0,0024$	0,06 [0,02; 0,1] 0,08 [0,05; 0,3] $p^*=0,0039$
$ОВ_2$	0,02 [0,01; 0,01] 0,12 [0,02; 0,17] $p^*=0,0280$	0,04 [0,02; 0,1] 0,09 [0,03; 0,2] $p^*=0,0249$	0,02 [0,01; 0,1] 0,10 [0,02; 0,2] $p^*=0,0280$

В группе II через год отмечено увеличение $ИВ_2$, $ЭВ_2$, тогда как $ИС_2$ и $ИН_2$ достоверно снижались (рисунок 18), а $ИИ_2$, $ЭИ_2$ и $ОВ_2$ достоверно увеличились, отражая положительную динамику функциональных изменений

(таблица 52). Показатели ИВ₂ группы II в начале и в конце исследования были в пределах нормы (таблица 52); значение ЭВ₂ к концу наблюдения значительно увеличилось с нормального уровня до гиперинфляции легкой степени; уровень ИС₂ статистически значимо снизился с нарушений легкой степени до нормальных значений; а значение ИН₂ достоверно снизилось, находясь в пределах границ нормы.

При сравнении показателей КТ-денситоволюметрии в динамике в группе III установлено статистически значимое увеличение ИВ₂, ЭВ₂ и снижение ИС₂, ИН₂ (рисунок 18). Индексы ИИ₂, ЭИ₂ и ОВ₂ также достоверно увеличились (таблица 52). Значения воздухонаполненности в группе III в начале и в конце исследования были в границах нормы, объем структурных изменений снизился с легкой степени тяжести до нормальных значений (таблица 52).

При межгрупповом анализе исходных количественных показателей КТ-денситоволюметрии выявлено, что объем структурных изменений в группе I статистически значимо был выше, чем в группе II, а инспираторный индекс ниже, чем в группе III, параметры воздухонаполненности между группами достоверно не отличались (таблица 52).

В конце исследования группы I и II достоверно различались по показателям: ИВ₂, ИС₂, ИН₂ и ИИ₂; группы I и III – по ИС₂ и ИН₂ (таблица 52).

При корреляционном анализе в начале и в конце исследования в группах установлено наличие достоверных связей ряда показателей КТ-денситоволюметрии с параметрами проходимости бронхов, воздухонаполненности и диффузионной способности легких.

Так, в группе I было установлено, что показатель ИВ₂ в начале и в конце исследования имел достоверные сильные положительные взаимосвязи с ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ (таблицы 53, 54), к концу исследования связи с ПОС, ВГО не определялись; исходные и конечные данные ИС₂ значимо отрицательно коррелировали с ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, к концу наблюдения не определялась связь с ООЛ/ОЕЛ, но установились отрицательные достоверные взаи-

мосвязи с показателями проходимости дистальных бронхов МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅. У ИИ₂ на всех этапах наблюдения выявлены отрицательные корреляции с ФЖЕЛ, ОФВ₁, в конце исследования не определялась связь с ООЛ/ОЕЛ, но была выявлена достоверная положительная корреляция с КСО. В начале наблюдения и в конце ИИ₂ был достоверно взаимосвязан с ФЖЕЛ и ОЕЛ, в динамике появились тесные положительные взаимосвязи с ОФВ₁, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅ и отрицательная связь средней силы с КСО. У ЭВ₂ в начале исследования определена положительная взаимосвязь с ВГО, которая в конце наблюдения утратилась (таблица 54).

Таблица 53 – Корреляционные взаимосвязи исходных значений показателей вентиляционной функции легких и КТ-денситоволюметрии в группе I

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ПОС, % долж.	ОЕЛ, % долж.	ВГО, % долж.	ООЛ/ОЕЛ, % долж.
ИВ ₂ , мл	r=0,74 p=0,0016	r=0,71 p=0,0029	r=0,6 p=0,0177	r=0,62 p=0,0232	r=0,58 p=0,0357	–
ИС ₂ , мл	r=-0,82 p=0,0004	r=-0,8 p=0,0005	–	r=-0,63 p=0,0295	–	r=0,59 p=0,0452
ИН ₂ , мл	r=-0,74 p=0,0024	r=-0,74 p=0,0026	–	–	–	r=0,58 p=0,0471
ИИ ₂	RS=0,57 p=0,0438	–	–	r=0,73 p=0,0105	–	–
ЭВ ₂ , мл	–	–	–	–	r=0,63 p=0,0297	–

Таблица 54 – Корреляционные взаимосвязи показателей вентиляционной функции легких и КТ-денситоволюметрии в группе I в конце исследования

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	МОС ₇₅ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	КСО, %	ОЕЛ, % долж.
ИВ ₂ , мл	r=0,7 p=0,0111	r=0,68 p=0,0144	–	–	–	r=0,77 p=0,0159
ИС ₂ , мл	r=-0,82 p=0,001	r=-0,87 p=0,0003	r=-0,69 p=0,0132	r=-0,65 p=0,0227	–	r=-0,74 p=0,0227
ИН ₂ , мл	r=-0,67 p=0,0178	r=-0,71 p=0,0098	–	–	r=0,63 p=0,0493	–
ИИ ₂	RS=0,87 p=0,0003	RS=0,92 p<0,0001	RS=0,73 p=0,0065	RS=0,59 p=0,0415	r=-0,66 p=0,0375	r=0,75 p=0,0212

В группе II у показателя ИВ₂ была выявлена положительная взаимо-

связь с ФЖЕЛ в начале наблюдения и в динамике (таблица 55, 56), связи с ОФВ₁ и ПОС в конце исследования уже не определялись, но дополнительно была установлена отрицательная связь средней силы с МОС₅₀. Показатель среднего диапазона плотности ИС₂ отрицательно коррелировал с ОФВ₁ только в начале наблюдения. У ЭВ₂ наблюдалась стабильная отрицательная взаимосвязь с ИТ и СОС₂₅₋₇₅, к концу наблюдения связь утратилась с ФЖЕЛ.

Таблица 55 – Корреляционные взаимосвязи исходных значений показателей вентиляционной функции легких и КТ-денситоволуметрии в группе II

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ОФВ ₁ /ЖЕЛ % долж.	ПОС, % долж.	МОС ₇₅ , %долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИВ ₂ , мл	r=0,35 p=0,0074	r=0,35 p=0,0061	–	r=0,35 p=0,0067	–	–
ИС ₂ , мл	–	r=-0,31 p=0,0187	–	–	–	–
ЭВ ₂ , мл	r=0,31 p=0,0165	–	r=-0,34 p=0,0094	–	–	r=-0,5 p=0,0001
ОВ ₂	r=0,32 p=0,0,029	–	r=-0,38 p=0,0084	–	r=-0,31 p=0,033	r=-0,39 p=0,0063

Таблица 56 – Корреляционные взаимосвязи показателей вентиляционной функции легких и КТ-денситоволуметрии в группе II в конце исследования

Показатель	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ /ЖЕЛ % долж.	МОС ₅₀ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИВ ₂ , мл	r=0,36 p=0,0359	–	r=-0,39 p=0,0236	–
ОВ ₂	–	r=-0,35 p=0,0427	r=-0,37 p=0,0334	–
ЭВ ₂ , мл	–	r=-0,34 p=0,0465	–	RS=-0,54 p=0,001

У показателя ОВ₂ на первом этапе наблюдения были выявлены отрицательные взаимосвязи средней силы с ОФВ₁/ЖЕЛ, МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅, которые к концу исследования были утрачены (таблица 55, 56).

Показатели ИВ₂, ИИ₂ группы III в начале исследования были положительно взаимосвязаны с ОФВ₁ и ПОС, а показатели ИС₂ и ИН₂ – отрицательно (таблица 57). ИН₂ также отрицательно был взаимосвязан с МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅. У ОВ₂ в начале исследования определялись корреляции с МОС₅₀, МОС₇₅,

СОС₂₅₋₇₅. Все вышеперечисленные корреляционные связи в группе с положительной при визуальной оценке рентгенологической динамикой в конце исследования не определялись.

Таблица 57 – Корреляционные взаимосвязи исходных значений показателей вентиляционной функции легких и КТ-денситоволюметрии в группе III

Показатель	ОФВ ₁ , % долж.	ПОС, % долж.	МОС ₅₀ , % долж.	МОС ₇₅ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИБ ₂ , мл	r=0,44 p=0,0355	r=0,5 p=0,0142	–	–	–
ИС ₂ , мл	r=-0,49 p=0,0167	r=-0,43 p=0,043	–	–	–
ИН ₂ , мл	r=-0,66 p=0,0006	r=-0,79 p=0,0066	r=-0,5 p=0,0158	–	r=-0,49 p=0,017
ИИ ₂	r=0,52 p=0,0108	r=0,51 p=0,0127	–	–	–
ОВ ₂	–	–	r=-0,62 p=0,0083	r=-0,64 p=0,0054	r=-0,68 p=0,0025

Таким образом, оценив результаты данного исследования, следует подчеркнуть, что относительно благоприятное течение СОД, сопровождаемое улучшением показателей в годичной динамике, регистрировалось лишь у 32% больных, стабильное течение наблюдалось в 49% случаев, ухудшение наступило в 19% случаев. Распределение пациентов в группах по стадиям заболевания статистически значимых различий не имело, и, следовательно, варианты развития болезни от этого фактора не зависели. В группе III было достоверно больше пациентов, получавших ГКС, чем в группе II, вероятно, этот фактор повлиял на динамику изменений в сторону улучшения в этой группе. Анкетирование больных с использованием вопросника потенциальной приверженности лечению КОП-25п [20] выявило низкий уровень приверженности к лекарственной терапии у пациентов групп I и II (50±5% и 49±2% соответственно), больные не заинтересованы в постоянном использовании препаратов и имеют низкую мотивацию их применения. В группе III уровень приверженности к лекарственной терапии был средним (54±3%).

Результаты КТ-денситоволюметрии не противоречили данным каче-

ственного анализа КТ-изображений. Методом количественной оценки данных были выявлены динамические структурно-функциональные изменения органов дыхания даже тогда, когда качественная оценка КТ-данных и функциональные тесты значимых изменений не фиксировали. В группе II, со стабильной визуальной КТ-картиной, была выявлена достоверная положительная динамика показателей воздухонаполненности и показателей, характеризующих объем структурных изменений в легких, что подтверждалось конкретными количественными данными.

5.2. Возможности КТ-денситоволюметрии в прогнозировании прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания

Варианты течения патологического процесса при СОД так же, как и клинические проявления, весьма вариабельны [47]. Когда у одних пациентов наблюдается спонтанная ремиссия на фоне бессимптомного течения болезни, у других развивается стойкое хроническое заболевание, которое может сопровождаться различной частотой рецидивов с непредсказуемым ответом на проводимую терапию, приводящее к тяжелой респираторной недостаточности [56]. Определяющими причинами прогрессирования патологического процесса при СОД, на наш взгляд, являются: несвоевременная диагностика заболевания, недооценивание степени структурных и функциональных нарушений в пораженном органе, отсутствие надежных диагностических прогностических критериев, и, как следствие, отсутствие адекватной терапии.

С целью прогнозирования течения СОД, ретроспективно, по исходным данным в группу А были объединены пациенты, у которых при визуальном анализе данных КТ в динамике было выявлено улучшение качественных характеристик заболевания, и те, у которых визуальная рентгенологическая картина была стабильной, но при этом количественные показатели свидетельствовали об уменьшении объемов структурных изменений и увеличении

воздухонаполненности; в группу Б вошли пациенты, у которых в динамике рентгенологическая картина ухудшилась. Сформированные группы статистически не различались между собой по возрасту, росту и массе тела (таблица 58).

Таблица 58 – Сравнительная оценка антропометрических данных

Показатель		Группа А (n=64)	Группа Б (n=15)	р
Пол, чел.(%)	Муж.	18 (28%)	3 (20%)	p>0,05
	Жен.	46 (72%)	12 (80%)	p>0,05
Возраст, лет		47,6±1,6	50,3±3,2	0,4520
Рост, см		166,3±1,1	168,1±2,4	0,4614
Вес, кг		82,2±2,5	84,3±2,2	0,6911

Исходные данные спирометрии пациентов в группах А и Б статистически значимо не отличались, среднегрупповые значения показателей находились в границах допустимых значений (таблица 59).

Таблица 59 – Сравнительный анализ исходных данных спирометрии

Показатель	Группа А (n=64)	Группа Б (n=15)	р
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	76,8±1,5	80,9±1,5	0,1892
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	98,1±1,0	102,0±1,7	0,0892
ФЖЕЛ, % долж.	101,9±2,9	96,7±4,8	0,4134
ОФВ ₁ , % долж.	101,1±2,3	96,2±4,8	0,3552
ПОС, % долж.	102,4±2,2	111,8±6,6	0,0932
МОС ₅₀ , % долж.	94,5±7,8	94,5±11,5	0,9966
МОС ₇₅ , % долж.	68,6±4,1	68,4±7,3	0,9776
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	86,2±3,8	93,0±8,9	0,3207
ΔОФВ ₁ , %	3,0 [0,01; 7,8]	1,9 [0,01; 4,0]	0,5973

По исходным данным бодиплетизмографии в группах А и Б также не было выявлено статистически значимых различий, среднегрупповые значения показателей находились в пределах допустимой нормы (таблица 60).

Значения основных показателей диффузионной способности и объемов легких в начале исследования в группах А и Б достоверно не отличались (таблица 61).

При сравнении исходных значений количественных показателей КТ группы статистически значимо различались только по инспираторному ин-

дексу (таблица 62).

Таблица 60 – Сравнительный анализ исходных показателей бодиплетизмографии

Показатель	Группа А (n=64)	Группа Б (n=15)	р
ОЕЛ, %, долж.	114 [97;124]	100 [89;116]	0,1724
ВГО, %, долж.	109 [91; 135]	96 [86; 106]	0,2522
ВГО/ОЕЛ, %, долж.	100 [89; 112]	98 [90; 105]	0,9603
ООЛ, %, долж.	123 [98; 153]	100 [90; 123]	0,4637
ООЛ/ОЕЛ, %, долж.	111 [93; 128]	103 [94; 116]	0,7837
Росс, кПа с/л	0,24 [0,16; 0,34]	0,27 [0,14;0,54]	0,1467

Таблица 61 – Сравнительный анализ исходных показателей диффузионной способности и объемов легких

Показатель	Группа А (n=64)	Группа Б (n=15)	р
DLCO, %	99 [87; 108]	91 [77; 107]	0,4491
KCO, %	103 [94; 117]	96 [84; 120]	0,7898
VA, л	5 [4; 6]	4 [4; 6]	0,7399

Таблица 62 – Сравнительный анализ исходных показателей КТ-денситоволюметрии

Показатель	Группа А(n=64)	Группа Б(n=15)	р
ИВ ₂ , мл	3499±167	3008±308	0,1905
ИО ₂ , мл	4618±142	4347±243	0,3958
ИС ₂ , мл	1120±67	1405±181	0,0881
ИН ₂ , мл	313±13	358±25	0,1479
ИИ ₂	0,8 [0,7; 0,9]	0,7 [0,5; 0,7]	0,0021
ЭВ ₂ , мл	98 [25; 224]	77 [5; 261]	0,4118
ЭО ₂ , мл	1501±86	1260±163	0,2256
ЭС ₂ , мл	1294±59	1097±144	0,1752
ЭН ₂ , мл	694±37	847±68	0,0813
ЭИ ₂	0,08 [0,02; 0,13]	0,06 [0,02; 0,14]	0,8381
ОВ ₂	0,04 [0,02; 0,11]	0,02 [0,01; 0,1]	0,8250

Из всей совокупности проанализированных показателей были выбраны переменные, способные наилучшим образом прогнозировать ухудшение течения СОД у данной категории больных. Путем применения пошагового дискриминантного анализа было построено дискриминантное уравнение, включающее параметры функциональных (спирометрия) и лучевых (КТ-

денситоволюметрия) методов исследования: пиковую объемную скорость форсированного выдоха (ПОС, в % от должного), отношение ОФВ₁/ЖЕЛ (в % от должного) и ИИ₂, рассчитанный по формуле $ИИ_2 = ИВ_2 / ИО_2$

На начальном этапе прогнозирование прогрессирующего течения СОД осуществляется посредством оценки показателей спирометрии, таких как отношение ОФВ₁/ЖЕЛ (в % от должной величины); ПОС (в % от должной величины) и компьютерно-томографической денситоволюметрии – инспираторный индекс обоих легких (ИИ₂). Далее с помощью дискриминантного уравнения, включающего отношение ОФВ₁/ЖЕЛ, ПОС и показателя ИИ₂, определяется значение дискриминантной функции (D), по отношению которого к граничному значению дискриминантной функции прогнозируется прогрессирующее течение саркоидоза органов дыхания на протяжении 12 месяцев:

$$D = -0,370 \times \text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} (\% \text{ долж}) - 0,263 \times \text{ПОС} (\% \text{ долж}) + 42,642 \times \text{ИИ}_2,$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным -53,54.

Величину дискриминантной функции необходимо сравнить с ее граничным значением, равным -53,54. Определено, что при D меньше граничного значения дискриминантной функции прогнозируют прогрессирующее течение саркоидоза органов дыхания. Вероятность ошибочной классификации данного способа 0,6% [35].

Пример 1. Пациентка X., 51 год, вес 105 кг, рост 168 см. Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, III стадия.

Наблюдается у пульмонолога в ДНЦ ФПД. Из анамнеза известно, что СОД впервые был выявлен 6 лет назад, диагноз гистологически верифицирован. На момент первичного наблюдения пациентка предъявляла жалобы на одышку при значительной физической нагрузке, периодическое нарушение сна. Больная принимала токоферола ацетат в дозировке 200 мг в сутки в течение последних двух лет. Исходные показатели вентиляционной функции легких: ЖЕЛ=2,48 (л), ОФВ₁=2,36 (л), ПОС =119 (% , долж), ОФВ₁/ЖЕЛ =112 (% , долж.). Исходные показатели КТ-денситоволюметрии: ИВ₂=1214 (мл),

$IS_2=2243$ (мл), $IN_2=464$ (мл), $II_2=0,35$.

Решено дискриминантное уравнение:

$$D = -0,370 \times 112 - 0,263 \times 119 + 42,642 \times 0,35,$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным $-53,54$.

Фактическая величина D ($-57,81$) меньше граничного значения. Таким образом, у больной прогнозировалось прогрессирующее течение СОД.

Пульмонологом было предложено продолжить наблюдение с рентгенологическим контролем через 1 год. При визите через год больная предъявляла жалобы на одышку при нагрузке (подъем на 4 этаж), слабость, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, редкие эпизоды дневного кашля, дискомфорт в грудной клетке, боли в коленных суставах.

По результатам качественной оценки данных КТ выявлена отрицательная рентгенологическая динамика (рисунок 19): визуально отмечалось увеличение количества мелкоочаговых уплотнений с перилимфатическим типом расположения, ретикулярных изменений в виде утолщения междольковых перегородок преимущественно в верхних и средних отделах обоих легких, появление дополнительных единичных перифиссуральных очагов до 4 мм в диаметре, участков снижения пневматизации по типу «матового стекла»; паратрахеальные справа, парааортальные, бронхопульмональные с обеих сторон лимфатические узлы увеличились в размерах с 10 до 20 мм по малому вектору.

При исследовании вентиляционной функции легких через 1 год: ЖЕЛ=2,28 (л), $ОФВ_1=2,12$ (л), $ПОС = 118$ (% долж), $ОФВ_1/ЖЕЛ = 107$ (% долж). В динамике при спирометрии отмечалось снижение ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, превышающие диапазон повторяемости значений. Диффузионная способность легких через 1 год снизилась с 83% до 64% от должной.

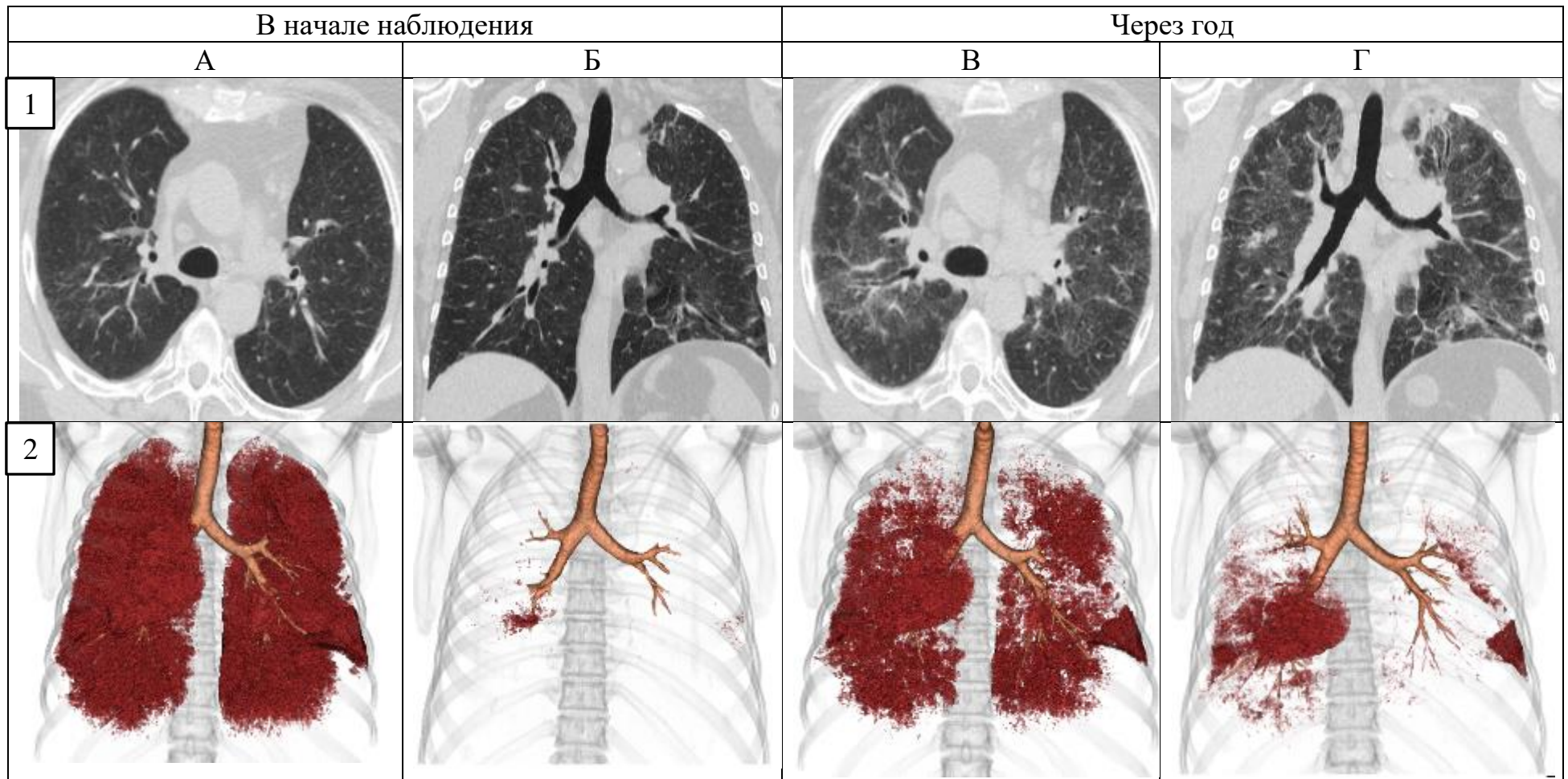


Рисунок 19 – Сравнительный анализ данных КТ. Срезы на уровне бифуркации трахеи в аксиальной (1А, 1В) и коронарной (1Б, 1Г) плоскости. 3D-модели воздухонаполненности на вдохе (2А, 2В) и выдохе (2Б, 2Г).

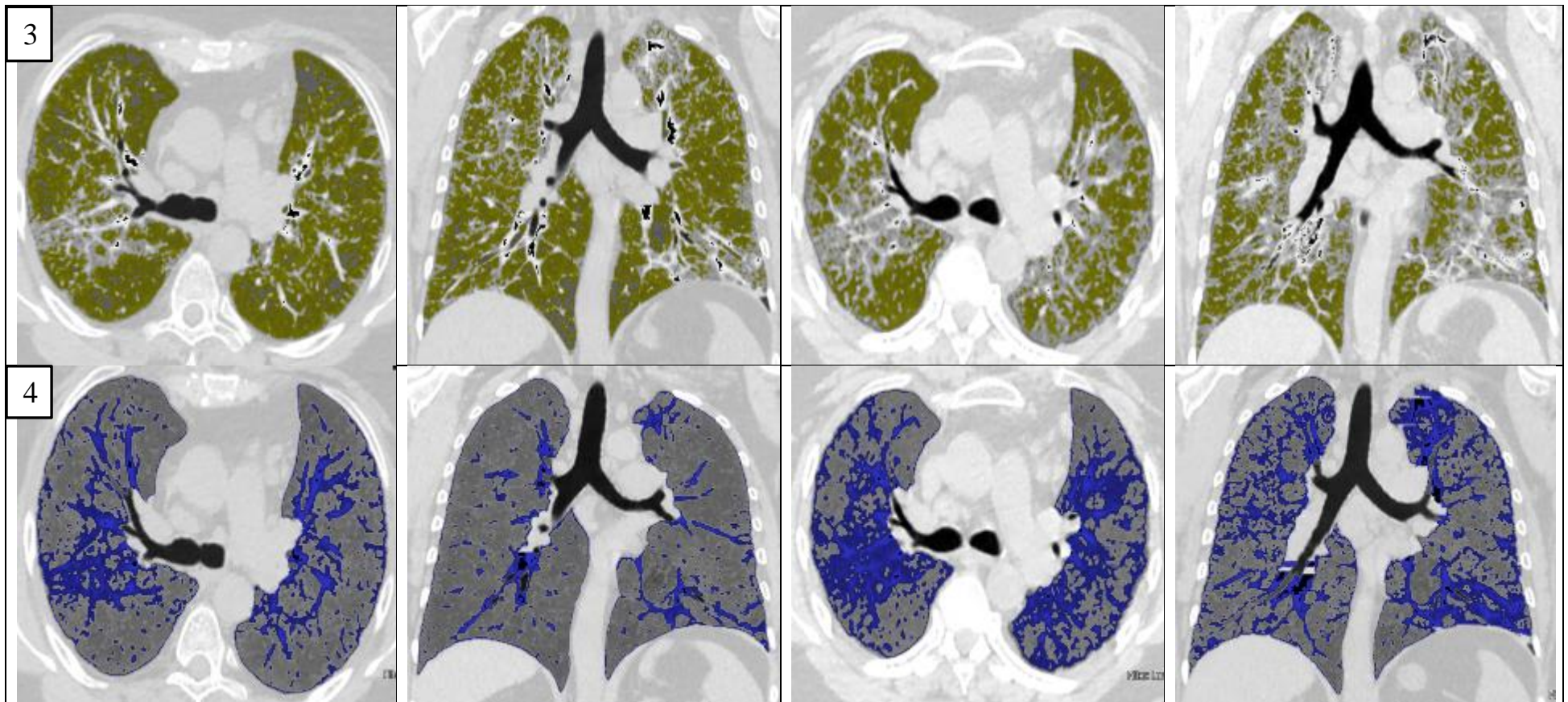


Рисунок 19 – Продолжение. КТ-денситоволлюметрия в среднем (ИС) диапазоне плотности (желтым цветом выделены участки легочной ткани, соответствующие диапазону плотности от -850 до -650 HU) в аксиальной (3А, 3В), коронарной (3Б, 3Г) плоскости. КТ-денситоволлюметрия в нижнем (ИН) диапазоне плотности (синим цветом выделены участки легочной ткани, соответствующие диапазону плотности от -650 до 0 HU) в аксиальной (4А, 4В), коронарной (4Б, 4Г) плоскости.

Методом КТ-денситоволюметрии при исследовании через 1 год определены количественные показатели: $ИВ_2=479$ (мл), $ИС_2=2163$ (мл), $ИН_2=1012$ (мл), $ИИ_2=0,18$. Данные количественные характеристики свидетельствуют о снижении инспираторной воздухонаполненности обеих легких вследствие увеличения объема патологических структурных изменений в среднем и преимущественно в нижнем диапазоне плотности за счет количественного увеличения саркоидных гранул в паренхиме легких.

Таким образом, прогноз на прогрессирование саркоидоза органов дыхания через год у данной пациентки подтвердился.

Пример 2. Пациент Н., 39 лет, вес 67 кг, рост 175 см. Клинический диагноз: Саркоидоз органов дыхания, III стадия.

Пациент наблюдается у пульмонолога в ДНЦ ФПД. Анамнез заболевания в течение 3 лет, диагноз СОД верифицирован. На момент начала исследования больной активно жалоб не предъявлял, лекарственную терапию не получал. Пациент был направлен пульмонологом в отделение функциональной диагностики ДНЦ ФПД для проведения исследования функции внешнего дыхания и в отделение лучевой диагностики для проведения КТ с денситоволюметрией с целью определения дальнейшей терапевтической тактики.

Показатели спирометрии: ЖЕЛ = 4,6 л, $ОФВ_1 = 4,4$ л, ПОС = 138 (% должн.), $ОФВ_1/ЖЕЛ = 106$ (% должн.).

Показатели КТ-денситоволюметрии: $ИВ_2=4459$ мл, $ИС_2=1315$ мл, $ИН_2=385$ (мл), $ИИ_2=0,77$.

Далее было решено дискриминантное уравнение:

$$D = -0,370 \times 108 - 0,263 \times 135 + 42,642 \times 0,77 = -42,63,$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным -53,54.

Полученная путем вычислений величина D превышает граничное значение (-42,68), отсюда следует, что у больного не прогнозируется прогрессирующее течение саркоидоза органов дыхания через 1 год.

Пациенту было продолжено наблюдение с проведением контрольного КТ-исследования через 1 год.

На момент визита через год пациент активно жалоб не предъявлял, при визуальной оценке качественных характеристик цифровых данных КТ значимой динамики отмечено не было (рисунок 20). При исследовании функции внешнего дыхания методом спирометрии через 1 год зарегистрированы показатели: ЖЕЛ = 4,8 л, ОФВ₁ = 4,6 л, ПОС = 122 (% , должн.), ОФВ₁/ЖЕЛ = 107 (% , должн.). При проведении КТ-денситоволюметрии через 1 год определены показатели: ИВ₂ = 4820 мл, ИС₂ = 904 мл, ИН₂=315 (мл), ИИ₂ = 0,84. Данные значения свидетельствуют об увеличении инспираторной воздухонаполненности легких в результате уменьшения объема структурных изменений в среднем диапазоне плотности, что определяет положительную рентгенологическую динамику, не фиксируемую визуально по качественным признакам. В результате исследований через год у пациента диагностировано стабильное (не прогрессирующее) течение саркоидоза органов дыхания.

Данный способ прогнозирования («Способ прогнозирования прогрессирующего течения саркоидоза органов дыхания», патент РФ №2788810, 24.01.2023) апробирован в 79 клинических наблюдениях у больных с верифицированным СОД. Он позволяет своевременно выявить больных СОД с прогнозируемым прогрессирующим течением заболевания, что клинически важно для определения дальнейшей тактики ведения больных и оптимизации терапии.

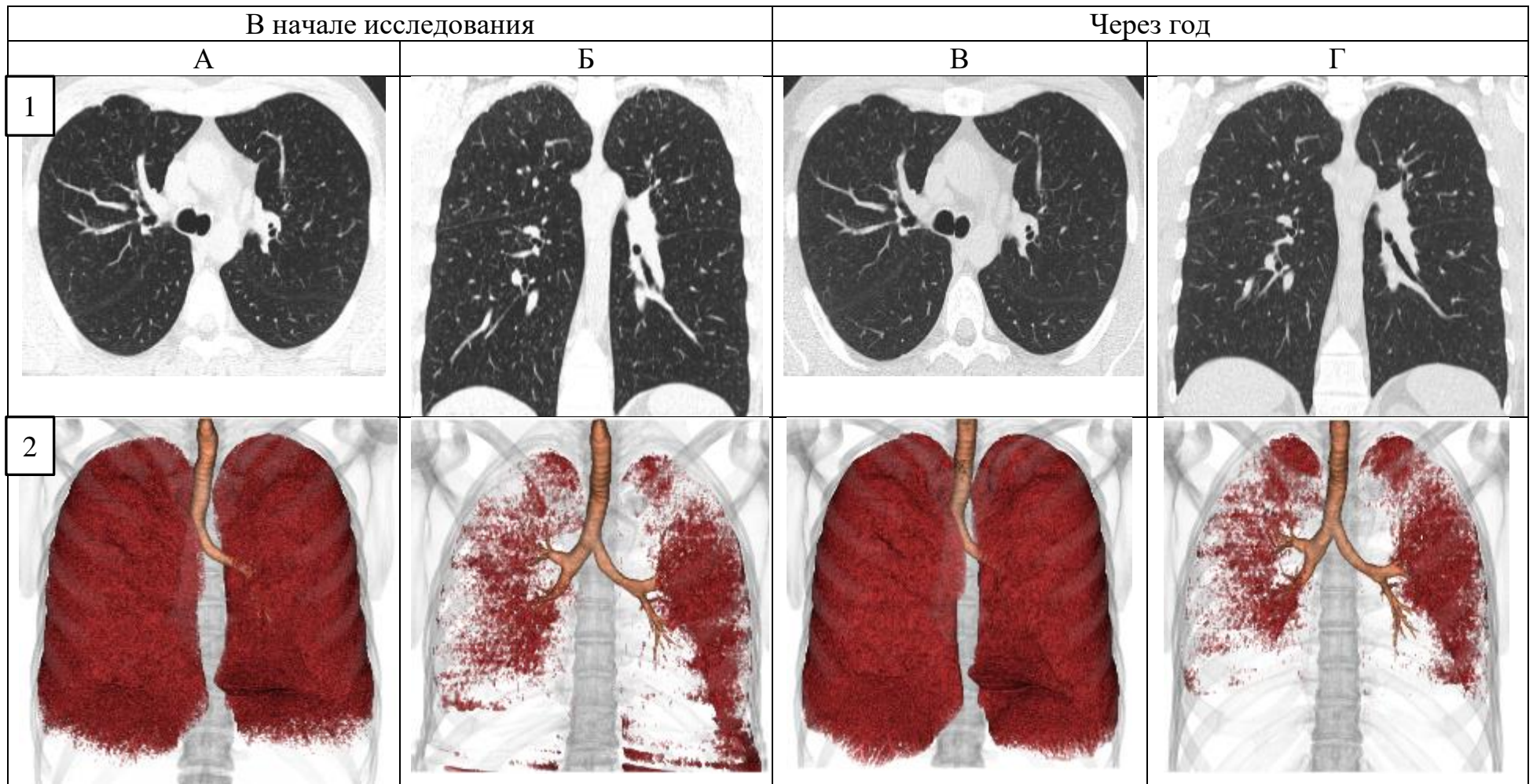


Рисунок 20 – Сравнительный анализ данных КТ в начале и в конце исследования. Срезы на уровне бифуркации трахеи в аксиальной (1А, 1В) и корональной (1Б, 1Г) плоскости. 3D-модели воздухонаполненности на вдохе (2А, 2В) и выдохе (2Б, 2Г).

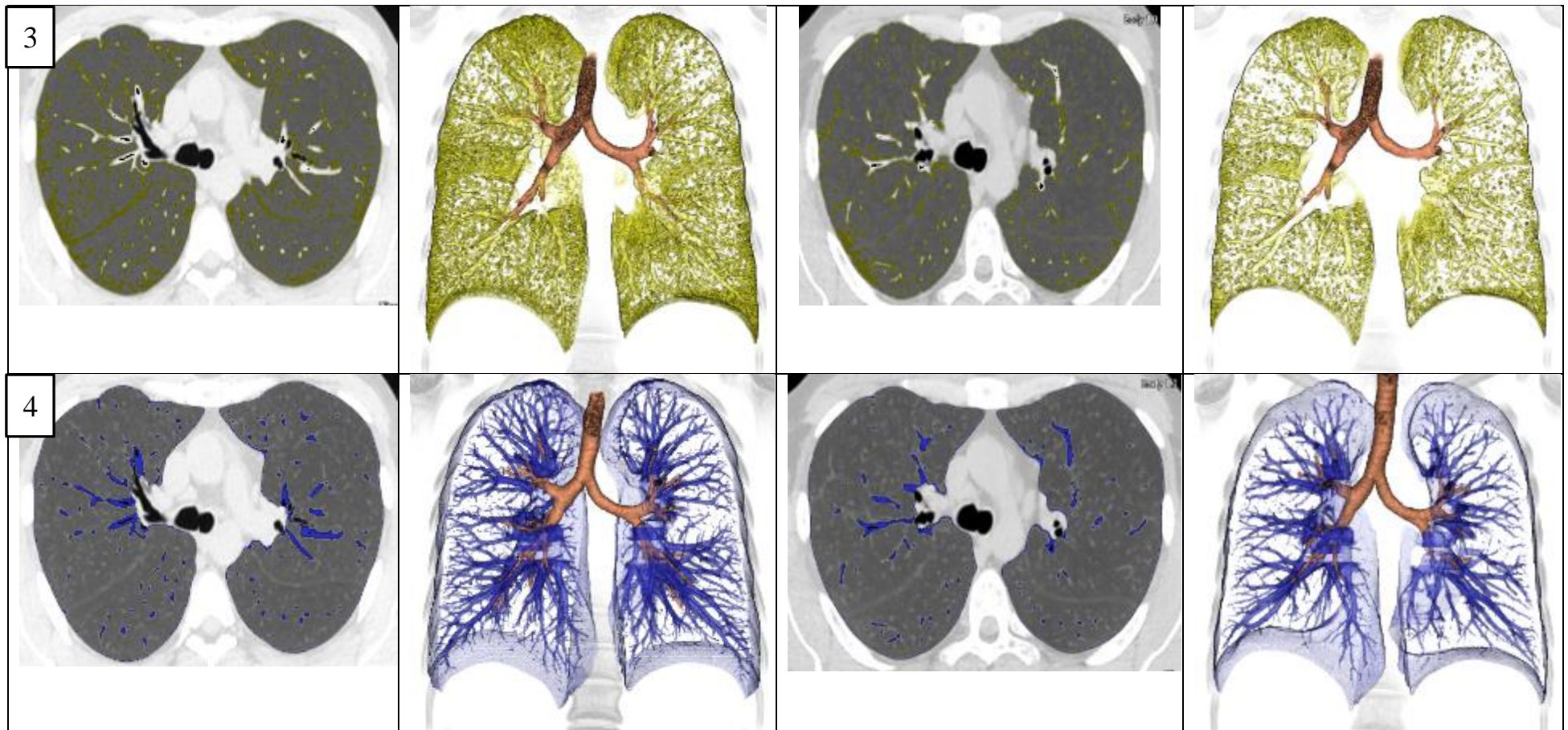


Рисунок 20 – Продолжение. КТ-денситоволлюметрия в среднем (ИС) диапазоне плотности (желтым цветом выделены участки легочной ткани, соответствующие диапазону плотности от -850 до -650 HU) в аксиальной (3А, 3В) плоскости, 3D-модели (3Б, 3Г) плоскости. КТ-денситоволлюметрия в нижнем (ИН) диапазоне плотности (синим цветом выделены участки легочной ткани, соответствующие диапазону плотности от -650 до 0 HU) в аксиальной (4А, 4В) плоскости, 3D-модели (4Б, 4Г).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоидоз - широко распространенное заболевание с высокой фенотипической гетерогенностью среди пациентов во всем мире, с чем связана непредсказуемость его течения и ответа на проводимую терапию [98]. Многие вопросы этиопатогенеза саркоидоза на сегодняшний день остаются нераскрытыми, в связи с чем биомаркеры, которые могли бы четко дифференцировать заболевание, прогнозировать его течение и ответ на лечение не найдены. Компьютерная томография на современном этапе является эталоном для диагностической визуализации интерстициальных заболеваний легких, в том числе и саркоидоза [106]. Благодаря высокой разрешающей способности компьютерная томография позволяет достоверно оценить уровень и распространенность поражения анатомических структур [69]. Но описательной характеристики выявляемых изменений, которые могут отличаться у разных специалистов, в современных реалиях недостаточно для оценки степени тяжести поражения и анализа динамики процесса, – необходимы точные количественные данные. Количественная КТ обладает потенциальными преимуществами в объективности и способности идентифицировать даже те изменения, которые не распознаются при визуальном анализе данных.

Задачей работы являлась разработка нового диагностического метода количественной оценки структурно-функциональных изменений, основанного на цифровых данных КТ органов грудной клетки, у пациентов с саркоидозом органов дыхания, с возможностью определения степени тяжести изменений и разработкой способа прогнозирования прогрессирующего течения заболевания.

На основе трехмерного моделирования томографических срезов был разработан метод, с помощью которого появилась возможность количественно оценить воздухонаполненность легких на вдохе и выдохе, а также точно определить объем патологических структурных изменений в конкретном выбранном денситоволюметрическом диапазоне, как отдельно каждого легкого, так и суммарно обоих легких.

На основе анализа полученных данных КТ-денситоволюметрии здоровых пациентов контрольной группы были разработаны границы нормы и критерии отклонения от нормы параметров КТ-денситоволюметрии, которые позволяют количественно определить степень тяжести структурно-функциональных изменений согласно объему единиц плотности, характерных для каждого выбранного денситометрического диапазона.

В ходе выполнения работы, полученные количественные данные разработанного метода (КТ-денситоволюметрия) оценивались в комплексе с результатами функциональных методов исследования, что создавало наиболее полное понимание картины выявленных нарушений.

Исследуемая группа из 101 пациента с СОД тщательно анализировалась в соответствии с общепринятой классической классификацией J.G.Scadding [161]. Результаты проведенных диагностических тестов сравнивались с результатами контрольной группы (21 человек), как в общей группе больных саркоидозом, так и в группах, сформированных согласно стадиям.

Как и следовало ожидать, в нашей работе течение СОД закономерно сопровождалось увеличением объема структурных изменений в легких, влекущих за собой нарушения функции внешнего дыхания. Наши исследования подтверждаются данными Bernardinello N. Et al. [138], которые показали, что, чем выше рентгенологическая стадия саркоидоза, а это напрямую зависит и от длительности анамнеза заболевания, тем выраженнее клинические проявления болезни с меньшей вероятностью ремиссии, но прогрессирование в более высокую стадию необязательно и рентгенологическое разрешение может наблюдаться на любой стадии, за исключением фиброзной IV стадии [169].

При сравнении данных, полученных методом КТ-денситоволюметрии органов грудной клетки, было показано, что значения параметров больных саркоидозом общей группы и в группах, сформированных по классификации J.G.Scadding, отличались от значений показателей контрольной группы здоровых пациентов. Выраженность структурных изменений у пациентов со стадиями II и IV, согласно среднегрупповым значениям количественных по-

казателей, статистически значимо была выше в сравнении со здоровыми пациентами из контрольной группы, при этом у пациентов с IV стадией болезни объем структурных изменений достоверно был выше, чем у пациентов со стадиями II и III. Максимальный уровень структурных изменений по количественным данным определялся у пациентов со стадией IV, минимальный со стадией 0 соответственно. Важно отметить, что значения показателей КТ-денситоволюметрии, отражающие функциональное состояние легких – инспираторную воздухонаполненность – имели тенденцию к снижению в соответствии с увеличением стадии, но достоверные различия с группой здоровых людей наблюдались лишь у больных на стадии II и III. В общей группе больных саркоидозом воздухонаполненность на вдохе соответственно тоже была ниже, чем у здоровых. Наименьшее среднегрупповое значение инспираторной воздухонаполненности было выявлено у пациентов с саркоидозом IV стадии. Обращает на себя внимание и тот факт, что значения экспираторной воздухонаполненности были статистически незначимо выше у пациентов со стадиями II и IV, несмотря на то, что уровень инспираторной воздухонаполненности в этих группах был ниже, что можно объяснить снижением растяжимости легочной ткани за счет имеющихся в ней структурных изменений и вероятным ремоделированием бронхов [104] вследствие длительного анамнеза заболевания у пациентов с IV стадией, так как пациенты с более длительным течением болезни с большей вероятностью будут иметь комбинированный обструктивный и рестриктивный тип нарушений ФВД [99] и активным патологическим процессом у пациентов со II стадией саркоидоза. Изменение просвета бронхов при саркоидозе может произойти за счет формирования в них гранулем, а также в результате рубцового фиброза, приводящего к деформации стенок бронхов, что в дальнейшем приводит к формированию бронхообструкции на уровне мелких дыхательных путей, вовлечение в процесс крупных бронхов возникает в результате компрессии бронхов увеличенными внутригрудными лимфатическими узлами [181].

Выявленные закономерности подтверждают данные функциональных

методов исследования – у пациентов со II, III и IV стадиями болезни по данным спирографии выявлено снижение значений показателей, отражающих проходимость мелких дыхательных путей в сравнении со здоровыми. Параметры воздухонаполненности легких, определенные методом бодиплетизмометрии, несмотря на то что среднегрупповые значения были в границах нормы и статистически значимо не имели различий между группами, так же отражали выявленные тенденции, наиболее низкие значения общей емкости легких были зафиксированы у пациентов со II и IV стадиями. Исходя из полученных результатов, следует, что метод КТ-денситоволюметрии чувствителен к выявлению функциональных нарушений при саркоидозе. Количественные данные КТ-денситоволюметрии подтверждали результат визуальной качественной оценки изображений, отмечалось соответствие количественных характеристик качественным. Автоматизированная вычислительная эффективность и воспроизводимость радиометрического анализа, необходимая для точности диагноза и определения тактики лечения, является одним из основных преимуществ количественного метода КТ-диагностики, что расширяет возможности использования метода в клинических условиях. Но необходимо так же учитывать и некоторые ограничения данного метода, такие как уровень вдоха и выдоха пациента, неправильный маневр или наличие артефактов, которые могут негативно повлиять на извлечение количественных параметров из исследований КТ высокого разрешения.

Проведенный корреляционный анализ всех параметров на общей совокупности больных СОД, показал наличие достоверных связей между радиометрическими измерениями и показателями функции легких. Наблюдалась ассоциация между параметрами плотности легочной ткани и данными, полученными при спирографии, бодиплетизмографии и диффузиометрии, что предоставляет дополнительные доказательства потенциальной клинической пользы разработанных количественных рентгенологических критериев диагностики легочного саркоидоза. Достоверные отрицательные корреляции экспираторных денситоволюметрических, относительных экспираторно-

инспираторных показателей, а также инспираторных объемов среднего и нижнего плотностных диапазонов со спирографическими показателями бронхиальной проходимости на уровне мелких дыхательных путей доказывают роль дистальных бронхов в формировании функциональных нарушений при саркоидозе [80].

Стадийность при саркоидозе, как оказалось, является переменной величиной, изменчивость которой зависит, в том числе, и от методов диагностики, а также качества интерпретации результатов специалистом, и может совершенно не коррелировать с клиническими проявлениями [71], учитывая и тот факт, что саркоидоз является системным (полиорганным) заболеванием, при котором установить те или иные стадии нередко не представляется возможным [12]. Следует отметить, что при стратификации пациентов по стадиям J.G.Scadding, значения количественных показателей в группах не отражали четких последовательностей возрастания или снижения по мере увеличения стадии. Скорее всего, это связано с тем, что классическая стадийная классификация J.G.Scadding основана на принципе присутствия основных рентгенологических признаков саркоидоза – лимфаденопатии и структурных изменений в легочной ткани; классификация обобщает значимость характерных для саркоидоза рентгенологических паттернов и не учитывает объем паренхиматозного поражения легких патологическим процессом [178].

В связи с этим, по нашему мнению, правильнее выделять клинкорентгенологические формы или типы саркоидоза органов дыхания, сформированные на основании комбинации рентгенологических паттернов.

Стратификация пациентов на рентгеноморфологические группы основывалась на визуальной идентификации основных рентгенологических паттернов и определении объема поражения паренхимы, при этом, проанализировав данные КТ-денситоволюметрии в этих группах, мы отметили последовательное возрастание значений количественных параметров объема структурных изменений в легких и соответствующее последовательное снижение воздухонаполненности. Стратификация по рентгеноморфологическим при-

знакам позволила выявить большее количество статистически значимых межгрупповых различий среди показателей КТ-денситоволюметрии, отражающих как структурные, так и функциональные изменения в легких, которые подтверждались результатами спирографии, что практически не удалось определить при распределении больных в группы по стадиям. Так, в группах А и D, пациенты которой болели саркоидозом III стадии по критериям классификации J.G.Scadding, была выявлена достоверная разница среди показателей КТ-денситоволюметрии (как структурных, так и функциональных) и спирометрии. А в группе В, пациенты которой относились ко II стадии по J.G.Scadding, так же, как и пациенты группы 3, объем плотных структур в нижнем денситометрическом диапазоне был статистически значимо выше. Это говорит о том, что несмотря на то, что пациенты относятся к одной стадии, объем изменений в легких у них разный, следовательно, и функциональные нарушения будут отличаться. Врачу клиницисту, читающему заключение рентгенолога, где указана только стадия болезни, по нашему мнению, не совсем понятна истинная картина структурных нарушений. В этом, на наш взгляд, и состоит клиническая значимость определения степени тяжести структурно-функциональных изменений в легких при саркоидозе, как вариант более объективного и клинически полезного способа фенотипирования пациентов с саркоидозом [64,178], позволяющий клиницистам идентифицировать пациентов с тяжело протекающим заболеванием, поскольку стадийность никак не учитывает характер и объём структурных изменений, а функциональные нарушения данная классификация не отражает вообще.

В результате оценки данных было установлено, что большая часть статистически значимых различий в группах, основанных на классификации J.G.Scadding, обусловлена стадиями II и IV, а в группах, основанных на рентгеномиотике, разница определялась объёмом изменений в группах А, В и Е. По инспираторным показателям верхнего диапазона плотности (от -850 НУ и ниже) в обоих случаях стратификации выявилась тенденция к снижению значений в зависимости от объёма изменений и стадии заболевания по

J.G.Scadding, как и к увеличению по показателям среднего (от -850 до - 650 HU) и нижнего (от -650 до 0 HU) диапазонов плотности, но в случае деления по J.G.Scadding, в группах достоверная разница между показателями КТ-денситоволюметрии определялась только с данными группы здоровых и общей группы больных саркоидозом, а в группах по рентгенологическим паттернам определялись ещё и достоверные межгрупповые различия, в том числе и в сравнении с группами J.G.Scadding.

Увеличение объема патологических структур в паренхиме легких сопровождается снижением эластических свойств легочной ткани, что формирует рестриктивный тип нарушений легочной вентиляции [11]. По показателям инспираторной воздухонаполненности в группах, сформированных согласно рентгенсемиотике, прослеживалась тенденция к последовательному снижению значений, с параллельным таким же последовательным возрастанием объемов патологических структур в среднем и нижнем денситометрических диапазонах. Соответствующие тенденции определялись по ФЖЕЛ, ОЕЛ, их среднегрупповые значения при этом находились в границах нормы. Среднегрупповые значения показателей спирографии, отражающие состояние периферических бронхов (MOC_{75} , $COС_{25-75}$) во всех группах, стратифицированных по рентгенологическим паттернам, отличались в сторону снижения, что говорит о неотъемлемом участии мелких бронхов в формировании нарушений функции внешнего дыхания.

Во всех группах, как сформированных по стадиям, так и по рентгенологическим паттернам, уровень инспираторной воздухонаполненности, а также объем структурных изменений в среднем диапазоне плотности отражал инспираторный индекс, значения которого были ниже в сравнении с группой контроля и межгрупповыми значениями в зависимости от степени тяжести поражения. Инспираторный индекс является единственным интегральным показателем КТ-денситоволюметрии, отражающим долю воздухонаполненности в общем объеме легких, определен, как параметр, способный прогнозировать прогрессирующее течение саркоидоза органов дыхания.

КТ высокого разрешения максимально информативна в описательной оценке структурных изменений легочной ткани [27], позволяет получать изображения анатомических структур легочной паренхимы до первичной легочной долики. Несмотря на высокоточную идентификацию многообразия рентгенсемиотики СОД единой общепринятой классификации [27], основанной на качественных (описательных) характеристиках интерстициальных изменений именно при КТ, в настоящее время не разработано. Классификация по J.G.Scadding применяется адаптированно к КТ [49], в связи с этим выявляется несоответствие в соотношении стадий, определенных методом классической рентгенографии и КТ, вызывая при этом диагностическую путаницу как у врача диагноста, так и клинициста, за которым стоит определение тактики ведения пациента. Согласно принципам стадийности, пациенты с единичными очагами в легких приравниваются к тем, у кого выявляется, к примеру, массивная диссеминация, в таких случаях разница в объеме структурных изменений очевидна, подразумевает под собой и соответствующие функциональные нарушения, но классифицируется как изменения одного уровня. Метод количественной оценки данных – КТ-денситоволюметрия – определил значимую диагностическую разницу между подходами к стратификации пациентов с СОД, подтвердил клиническую значимость распределения пациентов в группы по сочетанию рентгенологических паттернов, определяя при этом степень поражения.

Следовательно, классификационная стратификация больных не должна зависеть от чувствительности диагностического метода. По нашему мнению, некорректно соотносить состояние пациента к разным стадиям только потому, что выполнены разные исследовательские методики. Мы соглашаемся с С.А. Терпигоревым в целесообразности отказаться от применения принятой рентгенологической классификации заболевания по стадиям [27]. В заключениях протоколов КТ-исследований, на наш взгляд, следует указывать: локализацию – саркоидоз органов дыхания; тип поражения [49], согласно визуальной оценке – по сочетанию качественных признаков, например, А, В, С, D

или E, как описано выше; степень структурных и функциональных изменений в соответствии с отклонениями значений показателей КТ-денситоволюметрии от разработанных границ нормы.

Мы оценили динамику структурно-функциональных изменений в легких у больных саркоидозом (79 человек) через год от начала исследования с целью определения возможности прогнозирования течения заболевания. В результате наблюдений выяснили, что основные показатели КТ-денситоволюметрии достоверно изменились в динамике. Показатели, характеризующие воздухонаполненность легких на выдохе, пропорционально инспираторным, достоверно увеличились, были обратно зависимы от проходимости дыхательных путей как на уровне проксимальных, так и дистальных бронхов и соответствовали увеличению «воздушных ловушек», регистрируемых при визуальной оценке данных КТ, возникновение которых, вероятно, обусловлено выраженным ограничением экспираторного воздушного потока при повышении сопротивления дыхательных путей и потере эластических свойств легких вследствие хронического воспаления на уровне периферических бронхов, а также укорочением времени выдоха.

К концу наблюдения отмечалось усиление отрицательных взаимосвязей спирометрических показателей бронхиальной проходимости с инспираторными показателями объемов в среднем и нижнем диапазонах плотности. Это объясняется тем, что уменьшение объема структурных изменений в легких привело к увеличению объема воздуха, поступающего в легкие на вдохе, но изменения на уровне бронхов формируют гиперинфляцию на выдохе.

Прирост показателя инспираторной воздухонаполненности легких в динамике привел к потере связей в конце наблюдения с диффузионной способностью легких и параметрами воздухонаполненности легких, определяемым методом бодиплетизмографии. Из анализа представленных показателей следует, что диагностическую эффективность в выявлении нарушений воздухонаполненности легких у больных СОД имеет оценка как инспираторных, так и экспираторных денситоволюметрических показателей. Средние значе-

ния экспираторных показателей правого и левого легкого различались с приблизительно одинаковой достоверностью, в целом повторяющей их общие значения, что свидетельствует о симметричном нарушении воздухонаполненности обоих легких.

Результаты исследований общей группы больных саркоидозом показали, что у 24% пациентов регистрировалась положительная реакция на введение бронхолитика сальбутамола, даже у тех, значения спирометрических параметров которых были в пределах нормы, что свидетельствовало о неспецифической гиперреактивности бронхов, на формирование которой, вероятно, влияют внутренние (генетическая предрасположенность, иммунный воспалительный процесс) факторы, и обратимости обструктивных нарушений. Установлено, что нормальная функция легких не означает отсутствия гиперреактивности бронхов [88].

Положительная динамика согласно данным среднегрупповых количественных параметров КТ-денситоволюметрии была выявлена в группах со II и III стадиями заболевания, причем наиболее выраженная у пациентов со II стадией, что не противоречит литературным данным, когда ремиссия в течении 1-2 лет может наблюдаться у 40-70% больных на II стадии и у 10-20% на III [111]. Несмотря на это, функциональные методы исследования, кроме увеличения диффузионной способности легких у пациентов с I стадией болезни, значимых достоверных отличий в динамике не выявили. А полученные результаты количественной КТ соответствовали данным качественной оценки рентгенологической картины.

В группах, сформированных согласно рентгенологическим паттернам, по основным параметрам КТ-денситоволюметрии наиболее выраженная положительная динамика определена у пациентов из групп В и С. В группе А, с минимальными патологическими изменениями и без изменений, количественные показатели оставались стабильными, как и в группе пациентов с фиброзом. Прирост инспираторной воздухонаполненности выявлен в группах В и С, а увеличение экспираторной воздухонаполненности определялось,

кроме того, и в группе D, вероятно за счет прогрессирования нарушений на уровне мелких бронхов. Хотя по данным функциональных тестов диагностически значимых статистически достоверных изменений в динамике не выявлено. В группах В и С динамика была положительной и в отношении структурных изменений, обратимость изменений объясняется активностью течения, сопровождающейся лимфаденопатией.

Результаты исследования показали, что терапия ГКС положительно влияла на параметры воздухонаполненности, оцененные методом КТ-денситоволюметрии и плетизмографии, статистически значимо снижала объем обратимых морфологических изменений в паренхиме легких, но при этом достоверно не снижая объем плотных патологических структур за счет их необратимости; в меньшей степени, но аналогичным образом были отмечены динамические изменения и у пациентов, получавших негормональную терапию.

Очень значима количественная оценка данных КТ для пациентов, у которых при визуальном анализе изображений динамики не выявлено. В нашем исследовании значения параметров КТ-денситоволюметрии статистически значимо отличались в динамике в сторону улучшения на фоне лечения, несмотря на отсутствие визуальной разницы, что подтверждает факт, что автоматический подсчет плотностных единиц дает более точную оценку цифровых данных КТ, что имеет клиническую значимость в оценке эффективности лечения.

Различные варианты развития болезни у конкретных пациентов диктуют насущную потребность в прогнозировании течения СОД. Метод КТ-денситоволюметрии количественно отражает изменения объемов в легких в выбранных денситометрических диапазонах, не противореча данным качественного анализа КТ-изображений, способен выявлять динамические структурно-функциональные изменения даже в случаях, когда качественная оценка КТ-данных и функциональные тесты значимых изменений не фиксируют; метод лишен субъективизма со стороны исследователя, поскольку результа-

том его являются конкретные количественные данные. КТ-денситоволюметрия может стать реальной альтернативой или дополнительным инструментом для исследования функции легких у пациентов с СОД. Предложенный способ прогнозирования прогрессирующего течения СОД на основании показателей КТ-денситоволюметрии обеспечивает необходимую персонализацию стратегии лечения болезни. Его внедрение в клиническую практику требует дальнейших проспективных и контролируемых исследований.

Оценивая результаты проведенного исследования, следует подчеркнуть, что относительно благоприятное течение саркоидоза органов дыхания с улучшением показателей в годичной динамике регистрировалось лишь у 32% больных, стабильное течение наблюдалось в 49% случаев. По нашим данным, ухудшение наступило в 19% случаев, что могло быть связано с неэффективностью проводимой терапии, ее недостаточностью или отсутствием мотивации применения. Так, анкетирование больных с использованием вопросника потенциальной приверженности лечению КОП-25п [20] показало, что 29% больных не заинтересованы в постоянном использовании препаратов и имели низкую мотивацию. Влияние приверженности к лечению на эффективность терапии подтверждено при помощи корреляционно-регрессионного и дискриминантного анализа. Был предложен способ прогнозирования эффективности лечения ГКС у больных СОД во взаимосвязи показателей функциональных методов исследования и приверженности к лечению. Разработанное дискриминантное уравнение может быть полезным практикующим врачам, позволит подойти индивидуально к лечению больных СОД, своевременно проводить коррекцию базисной терапии с целью достижения непрогрессирующего течения заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная технология двухэтапной инспираторно-экспираторной КТ-денситоволюметрии в трех плотностных диапазонах позволяет преобразовать качественные рентгенологические признаки структурных и функциональных изменений в легких в точные операторонезависимые количественные данные.

2. Установленные границы нормы параметров КТ-денситоволюметрии и градации отклонения от нормальных значений позволяют более точно определить степень тяжести структурных и функциональных изменений в легких при СОД. Градации отклонения от нормальных значений параметров КТ-денситоволюметрии в верхнем диапазоне плотности позволяют установить степень рестриктивных изменений в легких на вдохе и гиперинфляции на выдохе; в среднем – степень тяжести обратимых структурных изменений; в нижнем – степень тяжести частично обратимых или необратимых структурных изменений.

3. Предложенная стратификация по типу сочетания рентгенологических паттернов в сравнении с классификацией по стадиям более точно характеризует выраженность поражения легких при СОД, отражая увеличение объема внутригрудных структурных изменений и функциональных нарушений, что подтверждено количественными данными КТ-денситоволюметрии и установленной взаимосвязью с параметрами функции внешнего дыхания.

4. Параметры КТ-денситоволюметрии (IV_2 , IS_2 , IN_2 , II_2) позволяют достоверно оценить динамику структурно-функциональных изменений легких при СОД и более чувствительны в сравнении с визуальной оценкой, показателями спирометрии, бодиплетизмографии и диффузиометрии.

5. У больных СОД ухудшение рентгенологических и функциональных параметров, характеризующих проходимость мелких дыхательных путей, на фоне терапии системными глюкокортикостероидами связано с низким уровнем приверженности лекарственной терапии.

6. Применение разработанных дискриминантных моделей с использованием интегрального показателя КТ-денситоволюметрии (инспираторного индекса), параметров спирометрии (ОФВ₁/ЖЕЛ, ПОС, МОС₅₀), показателя приверженности лекарственной терапии позволяет прогнозировать прогрессирующее течение СОД и эффективность лечения глюкокортикостероидами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется внедрение в диагностическую практику технологии двухэтапной (инспираторно-экспираторной) КТ-денситоволюметрии с построением трехмерных моделей в трех плотностных диапазонах (от -850 Hounsfield unit (единица Хаунсфильда – HU) и ниже; от -850 HU до -650 HU; от -650 HU до 0 HU) с целью определения степени тяжести структурно-функциональных изменений при СОД.

2. Новый подход к стратификации пациентов с СОД в зависимости от сочетания рентгенологических паттернов рекомендуется в качестве КТ-классификации заболевания с определением типа поражения (А, В, С, D, E).

3. Рекомендуется к использованию следующий алгоритм оценки динамики структурно-функциональных изменений при СОД, основанный на анализе данных КТ-денситоволюметрии. При увеличении инспираторной ($ИВ_2$) и снижении экспираторной ($ЭВ_2$) воздухонаполненности на фоне уменьшения объемов структурных изменений в среднем ($ИС_2$) и нижнем ($ИН_2$) плотностных диапазонах регистрируют положительную динамику структурных и функциональных изменений легких. При увеличении $ИВ_2$ и $ЭВ_2$ на фоне снижения $ИС_2$ и $ИН_2$ регистрируют положительную динамику структурных изменений в легких, а также функциональных изменений, если $ЭВ_2 < 270$ мл; при $ЭВ_2 > 270$ мл регистрируют легочную гиперинфляцию. При снижении $ИВ_2$ и снижении и/или увеличении $ЭВ_2$ на фоне увеличения $ИС_2$ и/или $ИН_2$ регистрируют отрицательную динамику структурных и функциональных изменений легких.

4. Для прогнозирования прогрессирующего течения СОД через год наблюдения рекомендуется использовать решение дискриминантного уравнения, использующего параметры спирометрии и компьютерно-томографической денситоволюметрии:

$$D = -0,370 \times \text{ОФВ}_1 / \text{ЖЕЛ} (\%, \text{долж}) - 0,263 \times \text{ПОС} (\%, \text{долж}) + 42,642 \times \text{ИИ}_2,$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным -53,54. При D меньше граничного значения прогнозируют прогрессирующее течение

саркоидоза органов дыхания. Вероятность ошибочной классификации данного способа 0,6%.

5. Для прогнозирования эффективности лечения больных СОД системными глюкокортикостероидами рекомендуется решение дискриминантного уравнения, использующего параметры спирометрии и приверженности лекарственной терапии:

$$D = 0,652 \times \text{МОС}_{50} (\% \text{ долж.}) - 43,381 \times \text{Cd (в баллах)},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным $-0,55$.

При D равной или большей граничного значения у больного СОД, принявшего ГКС, прогнозируется неэффективность лечения. При D , меньшей граничного значения дискриминантной функции, прогнозируется эффективность терапии ГКС. Чувствительность – 83,3%; специфичность – 80,0%; точность – 80,8%.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГО	внутригрудной объем газа
ГКС	глюкокортикостероиды
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИВл, ИВп, ИВ ₂	инспираторная воздухонаполненность (инспираторная фаза, верхний диапазон плотности) левого, правого, обоих легких
ИИл, ИИп, ИИ ₂	инспираторный индекс левого, правого, обоих легких
ИНл, ИНп, ИН ₂	показатель объема в нижнем диапазоне плотности в инспираторную фазу в левом, правом, обоих легких
ИОл, ИОп, ИО ₂	инспираторный объем левого, правого, обоих легких
ИСл, ИСП, ИС ₂	показатель объема в среднем диапазоне плотности в инспираторную фазу в левом, правом, обоих легких
КСО	трансфер фактор для СО (TLCO/VA)
МОС ₅₀	мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ
ОВл, ОВп, ОВ ₂	относительный параметр остаточной воздухонаполненности (экспираторно-инспираторный индекс) для левого, правого, обоих легких
ОЕЛ	общая емкость легких
ООЛ	остаточный объем легких
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	отношение ОФВ ₁ к ЖЕЛ
ПОС	пиковая объемная скорость выдоха
СОД	саркоидоз органов дыхания
СОС ₂₅₋₇₅	средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ЭВл, ЭВп, ЭВ ₂	экспираторная воздухонаполненность (экспираторная фаза, верхний диапазон плотности) левого, правого, обоих легких
ЭИл, ЭИп, ЭИ ₂	экспираторный индекс левого, правого, обоих легких
ЭНл, ЭНп, ЭН ₂	показатель объема в нижнем диапазоне плотности в экспираторную фазу в левом, правом легком, обоих легких
ЭОл, ЭОп, ЭО ₂	экспираторный объем левого, правого легкого, обоих легких
ЭСл, ЭСП, ЭС ₂	показатель объема в среднем диапазоне плотности в экспираторную фазу в левом, правом легком, обоих легких
DLCO	диффузионная емкость легких по СО
ERV	резервный объем выдоха
ERV-Не	резервный объем выдоха легких по Не
FRC-Не	функциональная остаточная емкость легких по Не

HU	Hounsfield unit (единица Хаунсфильда)
IC	емкость вдоха
IRV	резервный объем вдоха
IVC	жизненная емкость легких на вдохе
Raw ex	бронхиальное сопротивление на выдохе
Raw in	бронхиальное сопротивление на вдохе
Rocс	дыхательное окклюзионное сопротивление
RV-He	остаточный объем легких по He
TLC-He	общая емкость легких по He
VA	альвеолярный объем легких

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные аспекты фармакотерапии саркоидоза органов дыхания / Л.С. Богуш, Е.И. Давидовская, Ж.И. Кривошеева [и др.] // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 5. – С.712-721.
2. Амосов, В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская // СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2015. –176с.
3. База данных больных саркоидозом Республики Татарстан: ретроспективный анализ за 50 лет / А.А. Визель, Г.Р. Шакирова, И.Ю. Визель [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т.5, №48. – С.291-298.
4. Визель, А.А. Саркоидоз: основные положения проекта федеральных клинических рекомендаций / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Терапия. – 2019. – №5. – С.20-26.
5. Визель, А.А. Саркоидоз: от гипотезы к практике / А.А. Визель // Казань: Издательство «Фэн» Академии наук РФ. – 2004. –348 с.
6. Визель, А.А. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Практическая пульмонология. – 2018. – №1. – С.65-68.
7. Визель, А.А. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации / А.А. Визель, И.Ю. Визель, Н.Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – № 10. – С.66-73
8. Есенгельдинова, М.А. Саркоидоз: предикторы заболеваемости и распространенности / М.А. Есенгельдинова // Медицина и экология. – 2020. – Т. – 96, №3. – С.33-41.
9. Зайцев, А. А. Саркоидоз у военнослужащих: основы диагностики, лечения и динамического наблюдения / А.А. Зайцев, А.А. Визель, Д.Н. Антипушина // Морская медицина. – 2019. – № 4. – С.7-14
10. Зайцев, А. А. Саркоидоз: Учебное пособие / А.А. Зайцев // Москва: Главный клинический военный госпиталь им. Бурденко. – 2017. –25с.
11. Зейналова, А.А. Нарушения вентиляционной способности легких у больных саркоидозом / А.А. Зейналова, Н.Е. Моногарова, И.А. Бубнова // В

сб.: XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. Сборник трудов конгресса. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ДизайнПрессю. – 2019. – С.109-110.

12. К вопросу реформирования классификации торакального саркоидоза / А.В. Леншин, Е.А. Игнатьева, А.В. Ильин, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №79. – С.8-20.

13. Кармазановский, Г.Г. Оценка диагностической значимости метода («чувствительность», «специфичность», «общая точность») / Г.Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 1997. – Т.2. – С.139-142.

14. Кирюхина, Л.Д. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров импульсной осциллометрии / Л.Д. Кирюхина, А.А. Лаврушин, Е.С. Аганезова // Пульмонология. – 2004. – №5. – С.41-44.

15. Клемент, Р.Ф. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха / Р.Ф. Клемент, Е.С. Аганезова, Ю.М. Котегов // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. – Л.– 1987. – С.20-27.

16. Леншин, А.В. Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клинко-рентгенологические наблюдения) / А.В. Леншин, А.В. Ильин, Ю.М. Перельман // Пульмонология. – 2020. – Т.6, №30. – С.831-841.

17. Леншин, А.В. Постпроцессинговые мультипланарные и 3D реконструкции в диагностике саркоидных лимфаденопатий по данным мультиспиральной компьютерной томографии / А.В. Леншин, А.В. Ильин, А.Н. Одириев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – №46. – С.26-35

18. Леншин, А.В. Рентгенологическая структурно-функциональная диагностика саркоидоза органов дыхания / А.В. Леншин, А.Г. Гребенник, О.А. Каракулова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2009. – Вып.31. – С.36-47.

19. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания / А.А. Сперанская, О.П. Баранова, М.А. Васильева [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т.99, №4. – С.175-183.

20. Николаев, Н.А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т.27, №1 – С.74-78.

21. Новые возможности компьютерной томографии в диагностике поражения плевры при саркоидозе / А.В. Леншин, Ю.М. Перельман, А.В. Ильин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – №77. – С.17-28.

22. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии / А.В. Ильин, А.В. Леншин, А.Н. Одиреев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – Вып.47. – С.41-47.

23. Оценка влияния альфа-токоферола на течение впервые выявленного саркоидоза легких: сравнительное исследование / А.А. Визель, Д.А. Калвер, И.Ю. Визель [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 33-40.

24. Параметры вентиляции и газообмена на пике физической нагрузки у пациентов с саркоидозом органов дыхания / Л.Б. Постникова, А.Л. Гудим, М.В. Болдина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т.11, №6. – С.28-35.

25. Перельман, Ю.М. Spiрографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких / Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько // Пособие для врачей: Издание 2-е, доп. Благовещенск. – 2013. – 44 с.

26. Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания / И.А. Пальчикова, О.А. Денисова, Г.М. Чернявская [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т.93, №3. – С.260-264.

27. Саркоидоз и проблемы его классификации / С.А. Терпигорев, Б.А. Эль Зейн, В.М. Верещагина [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – №5 – С.30-37.

28. Саркоидоз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов [и др.] // Пульмоно-

логия. – 2022. – Т.32, №6. – С.806-833.

29. Случай поражения плевры у пациентки с длительным течением саркоидоза / Е.Н. Адамовская, Е.И. Щепихин, А.С. Зайцева [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2021. – №2 – С.74-80

30. Соколова, И.А. Различные проявления саркоидоза внутригрудных лимфоузлов и легких при компьютерной томографии высокого разрешения / И.А. Соколова // Практическая пульмонология. – 2016. – №4. – С.48-58

31. Сравнение вновь выявленных больных саркоидозом молодого и старшего возраста / И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, А.А. Визель [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 10. – С.16-20

32. Терпигорев, С.А. Рентгенологические и компьютерно-томографические проявления саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких / С.А. Терпигорев, Г.А. Сташук, С.Э. Дуброва // Альманах клинической медицины. – 2008. – №19. – С.70-77.

33. Терпигорев, С.А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов / С.А. Терпигорев, В.А. Ильченко // Альманах клинической медицины. – 2014. – №35. – С.42-48

34. Терпигорев, С.А. Рентгенологическая семиотика саркоидоза / С.А. Терпигорев, Г.А. Сташук, С.Э. Дуброва // Клиническая медицина. – 2008. – Т.86, №12. – С.13-18.

35. Ульянычев, Н.В. Системность научных исследований в медицине. / Н.В. Ульянычев // Saarbrücken: LAP LAMBERT – 2014. – С.140.

36. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения / А.А. Визель, Ю.Ю. Горблянский, М.М. Илькович [и др.] // Практическая пульмонология. – 2021. – № 1. – С. 61-73]

37. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. –784с.

38. Хоменко, А.Г. Классификация саркоидоза / А.Г. Хоменко, А.В.

Александрова // Проблемы туберкулеза. – 1982. – Т.60, №4. – С.15-20.

39. Шмелев, Е.И. Саркоидоз / Е.И. Шмелев // Атмосфера: Пульмонология и аллергология. – 2004. – №4. – С.3-10.

40. Airflow limitation in sarcoidosis – a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease / B.D. Harrison, J.M. Shaylor, T.C. Stokes [et al.] // *Respir. Med.* – 1991. – Vol.85, №1. – P.59-64.

41. Alhamad, E.H. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have / E.H. Alhamad, J.P. Lynch, F.J. Martinez // *Clin. Chest Med.* (3rd). – 2001. – Vol.22. – P.715-750.

42. An integrated clinikoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: A case-cohort study / S.L. Walsh, A.U. Wells, N. Sverzellati [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – №2. – P.123-130.

43. Arkema, EV. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions / E.V. Arkema, Y.C. Cozier // *Ther. Adv. Chronic. Dis.* – 2018. – №9. – P.227-240.

44. Aronson, K.I. How do we define a meaningful change in quality of life for patients with sarcoidosis? / K.I. Aronson, J.J. Swigris // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2021. – Vol.18, №3. – P.417-418.

45. Assessment of lung involvement in sarcoidosis - the use of an open-source software to quantify data from computed tomography / T. Urbankowski, L. Opoka, P. Wojtan [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2017. – Vol.34, №4. – P.315-325

46. Association of Medication Adherence and Clinical Outcomes in Sarcoidosis / M. Sharp, T. Brown, E.S. Chen [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol.158, №1. – P.226-233.

47. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders / G. W. Hunninghake, U. Costabel, M. Ando [et al.] // *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG.* – 1999. – №16. – P.149-173

48. Atypical HRCT manifestations of pulmonary sarcoidosis / D. Cozzi, E. Bargagli, A. G. Calabrò [et al.] // *La Radiologia Medica*. – 2018. – Vol.123, №3. – P.174-184.

49. Baughman, R.P. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis / R.P. Baughman, M.B. Scholand, F.F. Rahaghi // *Eur. Respir. Rev.* – 2020. – Vol. 29, №155. – P.190145.

50. Baughman, R.P. The indications for the treatment of Sarcoidosis: Wells law. / R.P. Baughman, M.A. Judson, A. Wells // *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis.* – 2017. – Vol.34. – P.280-282.

51. Ben Salem, C. A Review of the diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis / C. Ben Salem // *JAMA*. – 2022. – Vol. 328, №1. – P.77-78.

52. Biomarkers in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis: Current use and future prospects / R. Kraaijvanger, M. Janssen Bonás, A.D.M. Vorselaars [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – №11. – P.1443.

53. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment / G.J. Gibson, R.J. Prescott, M.F. Muers [et al.] // *Thorax*. – 1996. – Vol. 51, №3. – P.238-47.

54. Brito-Zerón, P. Sarcoidosis / P. Brito-Zerón, R. Pérez-Álvarez, M. Ramos-Casals // *Med. Clin. (Barc)*. – 2022. – Vol.159, №4. – P.195-204.

55. Cardiac sarcoidosis / P. Mankad, B. Mitchell, D. Birnie [et al.] // *Current Cardiology Reports*. – 2019. – №21. – P.152.

56. Castro, M.D. Prognostic features of sarcoidosis course in a Brazilian cohort / M.D. Castro, C.A.C. Pereira, M.R. Soares // *J. Bras. Pneumol.* – 2022. – Vol.48, №1. – P.20210366.

57. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review / M.G. Trivieri, P. Spagnolo, D. Birnie, [et al.] *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol.76, №16. – P.1878-1901.

58. Chest high-resolution computed tomography can make higher accurate stages for thoracic sarcoidosis than X-ray // Y. Zhang, S.S. Du, M.M. Zhao [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2022. – Vol.22, №1. – P.146.

59. Cieslicki, J. Airways obstruction in patients with sarcoidosis / J. Cieslicki, D. Zych, J. Zielinski // *Sarcoidosis*. – 1991. – Vol.8. – №1. – P.42-44.
60. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis / T. Handa, S. Nagai, Y. Fushimi [et al.] // *Chest*. – 2006. – Vol.130. – P.1851-1856.
61. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts / H.S. Te, D.M. Perlman, C. Shenoy [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – Vol.20, № 1. – P.155.
62. Clinical impact of high-attenuation and cystic areas on computed tomography in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias / K. Tanizawa, T. Handa, S. Nagai [et al.] // *BMC Pulm. Med.* 2015. – Vol.15. – Article number: 74.
63. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis / P. Ungprasert, M.D., M.S., Jay H. [et al.] // *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. – 2019. – Vol.3, №3. – P.358-375.
64. Clinical phenotyping in sarcoidosis using cluster analysis / N.W. Lin, J. Arbet, M.M. Mroz [et al.] // *Respir. Res.* – 2022. – Vol.23, №1. – P.88.
65. Computed tomography analysis of airway dimensions and lung density in patients with sarcoidosis / T. Handa, S. Nagai, T. Hirai [et al.] // *Respiration*. – 2009. – Vol.77, №3. – P.273-281.
66. Computed Tomography Images of Fibrotic Pulmonary Sarcoidosis Leading to Chronic Respiratory Failure / M. Sawahata, T. Johkoh, T. Kawanobe [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020 – Vol.9, №1 – P.142.
67. Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests / F. Salaffi, M. Carotti, S. Bosello [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – 2015: 834262.
68. Cooper, D. Sarcoidosis / D. Cooper, S. Suau // *Emerg. Med. Clin. North Am.* – 2022. – Vol.40, №1. – P.149-157.
69. CT Findings in pulmonary and abdominal sarcoidosis. Implications for

diagnosis and classification / C. Tana, I. Donatiello, M.G. Coppola [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol.9, №9. – P.3028.

70. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society / D.M. Hansell, J.G. Goldin, T.E. King [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol.3, №6. – P. 483-496.

71. Culver, D.A. It's time to evolve from Scadding: phenotyping sarcoidosis / D.A. Culver, R.P. Baughman // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, №1. – e1800050.

72. Defining prognosis in sarcoidosis / M.C. Lopes, T.P. Amadeu, M. Ribeiro-Alves [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, №48: e23100.

73. Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis / S.Y. Ash, R. Harmouche, D.L. Vallejo [et al.] // *Respir. Res.* – 2017. – Vol.18, №1. – P.45.

74. Diagnosis and detection of Sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline / E.D. Crouser, L.A. Maier, K.C. Wilson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol.201. – P.26-51.

75. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis: A Review / J.A. Belperio, F. Shaikh, F.G. Abtin [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol.327. – P.856–867

76. Diagnosis issues in sarcoidosis / F. Jeny, J.F. Bernaudin, F. Cohen Aubart [et al.] // *Respir. Med. Res.* – 2020. – Vol.77. – P.37-45.

77. Diagnosis of Lofgren's Syndrome and the Role of Ultrasound / R. Costa, N. Leal, P. Salvador [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol.13, №12: e20332.

78. Diagnostic delay of sarcoidosis: Protocol for an integrated systematic review / T. Namsrai, C. Phillips, J. Desborough [et al.] // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, №2: e0269762.

79. Disease burden and variability in sarcoidosis / A.K. Gerke, M.A. Judson, Y.C. Cozier [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol.14, Suppl.6. – P.S421-S428

80. Distinct airway involvement in subtypes of end-stage fibrotic pulmonary

sarcoidosis / J. Kaes, D.E. Van Raemdonck, L.J. Ceulemans [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol.160, №2. – P.562-571.

81. Effects of inspiratory muscle training in subjects with sarcoidosis: A randomized controlled clinical trial / M.N. Karadallı, M. Boşnak-Güçlü, B. Camcıoğlu [et al.] // *Respir. Care.* – 2016. – Vol.61, №4. – P.483-494.

82. Elderly sarcoidosis in Japan / N. Masumoto, K. Watanabe, N. Horita [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2022. – Vol. 50, №12: 3000605221142705.

83. Epidemiology of sarcoidosis 1946–2013: A population-based study / P. Ungprasert, E.M. Carmona, J.P. Utz [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2016. – Vol. 91, №2. – P.183-188.

84. Evaluating the minimal clinically important difference of the King's Sarcoidosis Questionnaire in a multicenter prospective study / R.P. Baughman, M.A. Judson, J.L. Beaumont [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2021. – Vol.18. – P.477-485.

85. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: A Swedish nested case-control study / M. Rossides, J. Grunewald, A. Eklund [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol.52, №2– P.1800385.

86. Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study G Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function / A. Pietinalho, P. Tukiainen, T. Haahtela [et al.] // *Chest.* – 2002. – Vol. 121, №1. – P.24–31.

87. Fois, S.S. The Role of Oxidative Stress in Sarcoidosis / S.S. Fois, S. Canu, A.G. Fois // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, №21: 11712.

88. Frequency of peripheral blood eosinophilia and obstructive airway disease in sarcoidosis / B. Rabahoğlu, F.S. Oymak, B. Baran Ketencioğlu [et al.] // *Turkish Journal of Medical Sciences.* – 2021. – Vol. 51, №6. – P.3001-3007.

89. General considerations for lung function testing / M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P.153-161.

90. Genetic, Immunologic, and Environmental Basis of Sarcoidosis / D.R. Moller, B.A. Rybicki, N.Y. Hamzeh [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol.14, №6. P.429-436.

91. Gerke, A.K. The immunology of sarcoidosis/ A.K. Gerke, G. Hunninghake // *Clin. Chest. Med.* – 2008. – Vol. 29, №3. – P.379–390.
92. Gerke, AK. Treatment of sarcoidosis: A multidisciplinary approach / A.K. Gerke // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 19, №11. – P.545413.
93. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions / A. Balasubramanian, S.W. Wade, R.A. Adler [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2018. – Vol. 33, №10. – P. 1881-1888.
94. Goldman, M.D. Whole-body plethysmography // M.D. Goldman, H.J. Smith, W.T. Ulmer // *Respiratory Society Monograph.* – 2005. – Vol. 31, №2. – P.15-43.
95. Grutters, J.C. Corticosteroid treatment in sarcoidosis / J.C. Grutters, J.M. van den Bosch // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, №3. – P.627–636.
96. Heath, C.R. Sarcoidosis / C.R. Heath, R.P. Usatine // *Cutis.* – 2022. – Vol. 109, №1. P.54-55.
97. Heerfordt-Waldenström Syndrome / S.K. Mahajan, R. Thakur, M. Kaushik [et al.] // *J. Assoc. Physicians India.* – 2020. – Vol. 68, №12. – P.76-77.
98. Hena, K.M. Sarcoidosis epidemiology: Race matters / K.M. Hena // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11: 537382.
99. Heterogeneity of lung function phenotypes in sarcoidosis: Role of race and sex differences / M. Sharp, K.J. Psoter, A. Balasubramanian [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2023. – Vol. 20, №1. – P.30-37.
100. Hu, M.K. Pulmonary sarcoidosis: a clinical update / M.K. Hu, A. Mathur, O.J. Dempsey // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2020. – Vol. 50, №3. – P.322-329.
101. Humoral immune profiling of mycobacterial antigen recognition in sarcoidosis and Löfgren's syndrome using high-content peptide microarrays / G. Ferrara, D. Valentini, M. Rao [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 56. – P.167-175.
102. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function / H. Nunes, Y. Uzunhan, T. Gille [et al.] // *European Respiratory*

Journal. – 2012. – Vol. 40, №3. – P.750-765.

103. Immunogenetics of disease-causing inflammation in sarcoidosis / J. Grunewald, P. Spagnolo, J. Wahlström [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 49, №1. – P.19-35.

104. Impaired lung compliance and DLCO, but no restrictive ventilatory defect in sarcoidosis / P.W. Boros, P.L. Enright, P.H. Quanjer [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 36, №6. – P.1315-1322.

105. Interpretative strategies for lung function tests / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // J. Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, №5. – P.948-68.

106. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society / B. Bradley, H.M. Branley, J.J. Egan [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63, №5. – P.1–58.

107. James, W.E. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence / W.E. James, R. Baughman // Expert Rev. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 7. – P.677-687.

108. Judson, M.A. Environmental risk factors for sarcoidosis / M.A. Judson // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11: 1340.

109. Judson, M.A. The treatment of pulmonary sarcoidosis / M.A. Judson // Respir. Med. – 2012. – Vol. 6, №10. – P.1351-1361.

110. Kim, J. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis / J.Kim, B. Dabiri, M.M. Hammer // Clin. Radiol. – 2021. – Vol. 76, №6. – P.399-406.

111. Kobak, S. Catch the rainbow: Prognostic factor of sarcoidosis / S. Kobak // Lung India. – 2020. – Vol. 37, №5. – P.425-432.

112. Kobak, S. Treat to target and tight control: Could be a new approach in the treatment of sarcoidosis? / S. Kobak // Intractable Rare Dis. Res. – 2023. – Vol. 12, №1. – P.22-28.

113. Lampejo, T. Can infections trigger sarcoidosis? / T. Lampejo, N. Bhatt // Clin. Imaging. – 2022. – Vol. 84. – P.36-37.

114. Levy, A. Is it time to scrap Scadding and adopt computed tomography for initial evaluation of sarcoidosis? / A. Levy, N. Hamzeh, L.A. Maier // *F1000Res.* – 2018. – Vol.7: F1000 Faculty Rev-600.

115. Llanos, O. Sarcoidosis / O. Llanos, N. Hamzeh // *Med. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 103, №3. – P.527-534.

116. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis / M. Akira, T. Kozuka, Y. Inoue [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127, №1. – P.185-191.

117. Low dose computed tomography of the lung for detection and grading of interstitial lung disease: A systematic simulation study / S. Ley, L. Fidler, H. Schenk [et al.] // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27, №1. – P.14-25.

118. Ma, H.F. Application of multislice spiral CT imaging technology in the diagnosis of patients with chest sarcoidosis / H.F. Ma, L. Chen // *J. Healthc. Eng.* – 2021. – Vol. 23: e2887639.

119. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial / R.P. Baughman., D.B. Winget, Lower E.E. [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2000. – Vol. 17. – P.60-66.

120. Millward, K. Update on sarcoidosis guidelines / K. Millward, C.A. Fidler, M. Thillai // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2021. – Vol. 27, №5. – P.484-489.

121. Mixed ventilatory defects in pulmonary sarcoidosis: prevalence and clinical features / V. Kouranos, S. Ward, M. A. Kokosi [et al.] // *Chest Journal.* – 2020. Vol. 158, №5. – P.2007-2014.

122. Morar, R. Sarcoidosis in Johannesburg, South Africa: A retrospective study / R. Morar, C. Feldman // *Afr. J. Thorac. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 28, №4: 10.7196/AJTCCM.2022.v28i4.205.

123. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis / C.E. Broos, L.H.C. Poell, C.W.N. Looman [et al.] // *Respir. Med.* – 2018. – Vol. 138S. – P.S31–S37.

124. Normal lung quantification in usual interstitial pneumonia pattern: The impact of threshold-based volumetric CT analysis for the staging of idiopathic

pulmonary fibrosis / H. Ohkubo, Y. Kanemitsu, T. Uemura [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, №3: e0152505.

125. Novelty in imaging of thoracic sarcoidosis / L. Calandriello, R. D'Abronzio, G. Pasciuto [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, №11: 2222.

126. Obi, O.N. Health-related quality of life in sarcoidosis / O.N. Obi // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 41, №5. – P.716-732.

127. Obi, O.N. Mixed obstructive and restrictive ventilatory defect in sarcoidosis: A new phenotype? / O.N. Obi, R.P. Baughman // Chest. – 2020. – Vol. 158, №5. – P. 1816-1817.

128. Obi, O.N. Pulmonary Sarcoidosis: Beyond Restriction and Forced Vital Capacity / O.N. Obi // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2023. – Vol. 20, №1. – P.24-26.

129. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians / S. Stanojevic, B.L. Graham, B.G. Cooper [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50: e1700010.

130. Outcome of pulmonary sarcoidosis: a population-based study 1976-2013 / P. Ungprasert, C.S. Crowson, E.M. Carmona [et al.] // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. – 2018. – Vol. 35, №2. – P.123-128.

131. Paediatric sarcoidosis / N. Nathan, C. Sileo, A. Calender [et al.] // Paediatr. Respir. Rev. – 2019. – Vol. 29. – P.53-59.

132. Pande, A. Knowing when to use steroids, immunosuppressants or biologics for the treatment of sarcoidosis / A. Pande, D.A. Culver // Expert Rev. Respir. Med. – 2020. – Vol. 14, №3. – P.285–298.

133. Park, J.E. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: a nationwide population-based study/ J.E. Park, Y.S. Kim, M.J. Kang // Respir Med. – 2018. – Vol. 144S. – P.S28-S34.

134. Patel, D.C. Advanced pulmonary sarcoidosis / D.C. Patel, D. Valeyre // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2020. – Vol. 26, №5. – P.574-581.

135. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone / Y. Yazaki, M. Isobe, M. Hiroe [et al.]

// *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88, №9. – P.1006–1010.

136. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: Mechanisms, haemodynamics and prognosis / H. Nunes, M. Humbert, F. Capron [et al.] // *Thorax.* – 2005. – Vol. 61. – P.68-74.

137. Pulmonary sarcoidosis / P. Spagnolo, G. Rossi, R. Trisolini [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6, №5. – P.389-402.

138. Pulmonary sarcoidosis: Diagnosis and differential diagnosis / N. Bernardinello, S. Petrarulo, E. Balestro [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol. 1, №9: 1558.

139. Pulmonary sarcoidosis: from clinical features to pathology- narrative review / Y. Li, Z. Liang, Y. Zheng [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10, №3. – P.3438-3444.

140. Pulmonary sarcoidosis: Typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation / E. Criado, M. Sánchez, J. Ramírez [et al.] // *RadioGraphics.* – 2010. – Vol. 30, №6. – P.1567-1586.

141. Qanneta, R. The classic triad of Löfgren's syndrome in images / R. Qanneta // *Reumatol. Clin. (Engl. Ed).* – 2023. – Vol. 19, №3. – P.171-172.

142. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis / B.S. Erdal, E.D. Crouser, V. Yildiz [et al.] // *Chest.* – 2012. – Vol. 42, №6. – P.1589-1597.

143. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease / S. Matsuoka, T. Yamashiro, G.R. Washko, [et al.] // *Radiographics.* – 2010. – Vol. 30. – P.55-66.

144. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment / A.C. Best, A.M. Lynch, C.M. Bozic [et al.] // *Radiology.* – 2003. – Vol. 228, №2. – P.407-414.

145. Radiographic and histopathologic features in sarcoidosis: A pictorial display / F. Shaikh, F.G. Abtin, R. Lau [et al.] // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 41, №5. – P.758-784.

146. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography

associated with lung function in sarcoidosis / S.M. Ryan, T.E. Fingerlin, M. Mroz [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54: 1900371.

147. Rasheed, A. Patterns of pulmonary function test (PFT) abnormalities in sarcoidosis / A. Rasheed, V. Vasudevan, F. Arjomand // *Chest.* – 2012. – Vol. 142, №4: 44.

148. Resolution rate of pulmonary sarcoidosis and its related factors in a Japanese population / T. Hattori, S. Konno, N. Shijubo [et al.] // *Respirology.* – 2017. – Vol. 22. – P.1604-1608.

149. Respiratory muscle involvement in sarcoidosis / T. Schreiber, W. Windisch // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2018. – Vol. 12, №7. – P.545-548.

150. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study / P. Vihlborg, I. Bryngelsson, L. Andersson, P. Graff // *BMJ. Open.* – 2017. – Vol. 7, №7: e016839.

151. Sarcoidosis – a multisystem disease / D.P. Franzen, M. Brutsche, J. Nilsson [et al.] // *Swiss. Med. Wkly.* – 2022. – Vol. 4, №152: w30049.

152. Sarcoidosis in A. C. Milan (1899)? / G. Tchernev, T. Lotti, U. Wollina [et al.] // *Open Access. Maced J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 6, №1. – P.99-102.

153. Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review / F. Wang, Z. Tong, Z. Wang [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2015. – Vol. 38, №2. – P.99-104.

154. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis / M.Y. Shino, J.P. III Lynch, M.C. Fishbein [et al.] // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 35, №3. – P.362-371.

155. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis / P. Sève, Y. Pacheco, F. Durupt [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, №4: 766.

156. Sarcoidosis: A diagnosis of exclusion / G.M. Lee, K. Pope, L. Meek [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214, №1. – P.50-58.

157. Sarcoidosis: Causes, diagnosis, clinical features, and treatments / R. Jain, D. Yadav, N. Puranik [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, №4: 1081.

158. Sarcoidosis: Patient treatment priorities / R.P. Baughman, R. Barriuso, K. Beyer [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2018. – Vol. 4, №4: 00141-2018.
159. Sarkoidose [Sarcoidosis] / J. Wälscher, T.E. Wessendorf, K. Darwiche [et al.] // *Pneumologie.* – 2022. – Vol. 76, №4. – P.281-293.
160. Sawahata, M. Imaging findings of fibrosis in pulmonary sarcoidosis / M. Sawahata, T.Yamaguchi // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2022. – Vol. 39, №2: e2022018.
161. Scadding, J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation / J.G. Scadding // *Br. Med. J.* – 1961. – Vol. 2, №5261. – P.165-1172.
162. Schutt, A.C. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study / A.C. Schutt, W.M. Bullington, M.A. Judson // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, №5. – P.717–723.
163. Segmentation of lung parenchyma in CT images using CNN trained with the clustering algorithm generated dataset 08 information and computing sciences 0801 artificial intelligence and image processing robert koprowski / M. Xu, S. Qi, Y. Yue [et al.] // *Biomed Eng. Online.* – 2019. – Vol.18. – P.1-21.
164. Series «ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing» / R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P.948-968.
165. Sharma, O.P. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 non-smoking black American patients with sarcoidosis / O.P. Sharma, R. Johnson // *Chest.* – 1988. – Vol. 94. – P.343-356
166. Skloot, G.S. Four-year calibration stability of the EasyOne portable spirometer / G.S. Skloot, N.T. Edwards, P.L. Enright // *Respir. Care.* – 2010. – Vol. 55, №7. – P.873-877.
167. Spagnolo, P. Genetics in sarcoidosis / P. Spagnolo, L.A. Maier // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2021. – Vol. 27, №5. – P.423-429.
168. Stability of the EasyOne ultrasonic spirometer for use in general practice /J.A.E. Walters, R. Wood-Baker, J. Walls [et. al.] // *Respirology.* – 2006. –

Vol. 11, №3. – P.306-310.

169. Stage IV sarcoidosis: Comparison of survival with the general population and causes of death / A. Nardi, P.-Y. Brillet, P. Letoumelin [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P.1368-1373.

170. Standardisation of spirometry / M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.], ATS/ERS Task Force // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P.319-338.

171. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates [et. al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P.511-522.

172. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung / N. Macintyre, R.O. Crapo, G. Viegi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, №4. – P.720-735.

173. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B.L. Graham, I. Steenbruggen, M.R. Miller [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 200, №4. – P.70-88.

174. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis / M.K. Park, Fontana, H. Babaali, [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2009. – Vol. 26, №2. – P.121-131.

175. The development and validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire for the assessment of health status / A.S. Patel, R.J. Siegert, D. Creamer [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P.57-65.

176. The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: the results of a propensity analysis / M.A. Judson, H. Chaudhry, A. Louis [et al.] // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109, №4. – P.526-531.

177. The Sarcoidosis Health Questionnaire: a new measure of health-related quality of life / C.E. Cox, J.F. Donohue, C.D. Brown [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. – Vol. 168, №3. – P.323-329.

178. Thoracic sarcoidosis: Imaging with high resolution computed tomography / P.K. Dhagat, S. Singh, M. Jain [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol. 11, №2. – P.15-18.

179. Three-dimensional computed tomography reconstruction for operative planning in robotic segmentectomy: a pilot study / J. Le Moal, C. Peillon, J.N. Dacher [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10. – P.196-201.

180. Tominna, M. Mass-like ground-glass opacities in sarcoidosis: A rare presentation not previously described / M. Tominna, S. Al-Katib Case Rep // *Radiol.* – 2018. – Vol. 14: e5686915.

181. Ventilatory disturbances in patients with intrathoracic sarcoidosis - a study from a functional and histological perspective / D. Calaras, O. Munteanu, V. Scaletchi [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2017. – Vol. 341. – P.58-67.

182. Weeratunga, P. Immune mechanisms in fibrotic pulmonary sarcoidosis / P. Weeratunga, D.R. Moller, LP. Ho // *Eur. Respir. Rev.* – 2022. – Vol. 31, №166: e220178.

183. Wells A.U., Hirani N. and on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung. Interstitial lung disease guideline: the British and the Irish Thoracic Society Thoracic Society of Australia and New Zealand Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P.1-58.

184. West, S.G. Current management of sarcoidosis I: pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations / S.G. West // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 30, №3. – P.243-248.

185. Wurm, K. The significance of stage classification of sarcoidosis (Boeck's disease) / K. Wurm // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1960. – Vol.85. – P.1541–1548.

Скрининг-анкета для оценки клинических проявлений саркоидоза

СКРИНИНГ-АНКЕТА

Дата заполнения: _____ тел: _____
 Ф.И.О.: _____ Возраст: _____
 Пол: _____ Вес: _____ Рост: _____
 Адрес проживания: _____
 Место работы, должность: _____

1. Отмечаете ли Вы у себя (нужное подчеркнуть):

слабость, утомляемость?	нет	периодически	постоянно
нарушение сна?	нет	периодически	постоянно
потерю массы тела в течение последних 3 месяцев, не связанную с диетами и обострением заболеваний ЖКТ?			
	нет	да	
ночную потливость?	нет	периодически	постоянно
повышение температуры тела?	нет	да, до 38С	да, выше 38С

2. Испытываете ли Вы боль и дискомфорт в грудной клетке?

нет	да, дискомфорт в области спины
	да, жжение в межлопаточной области
	да, тяжесть в груди
	да, невозможность вздохнуть полной грудью

3. Ощущаете ли Вы одышку?

не беспокоит, возникает только при интенсивной нагрузке		
да, при быстрой ходьбе, подъеме на небольшое возвышение		
да, вынуждает идти медленнее, чем другие люди вашего возраста		
да, заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности		
да, делает невозможным выход за пределы дома, появляется при минимальной нагрузке (например, одевании) или в покое		

4. Беспокоит ли Вас кашель в течение дня?

нет	да, сухой кашель	да, кашель с небольшим количеством мокроты
	да, кашель с мокротой (какого цвета?) _____	

5. Интенсивность дневного кашля?

не беспокоит	редкий, единичные эпизоды	менее 1 эпизода в час
1 и более эпизодов в час	постоянный	

6. Интенсивность ночного кашля

не беспокоит	редкий, единичные эпизоды	менее 1 эпизода в час
1 и более эпизодов в час	постоянный	

7. Случались ли у вас легочные кровотечения? нет да

8. Беспокоят ли вас симптомы со стороны сердца?

нет, не беспокоят	
да, дискомфорт, неприятные ощущения в области сердца	
да, беспокоит сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца	
да, беспокоят боли в сердце	

9. Есть ли у Вас изменения на коже?

нет	
узловатая эритема- болезненные пальпируемые подкожные узелки красного или фиолетового цвета на голенях и иногда в других областях	
бляшки измененного цвета кожи на носу, щеках, губах и ушах	
изменения в области «старых» рубцов, татуировок	
аллопеции	
гипопигментированные пятна	

10.	<u>Отмечаете ли вы у себя симптомы со стороны органов зрения?</u>		
нет	да, снижение остроты зрения	да, «затуманивание» зрения	
	да, сухость в глазах	да, светобоязнь	да, боль в/или вокруг глаз
11.	<u>Отмечаете ли Вы у себя неврологическую симптоматику?</u>		
нет	да, головокружение	да, асимметрия лица	
	да, чувство тяжести в затылочной области	да, снижение памяти	
	да, нарастающие со временем головные боли		
	да, стойкое онемение и боли в конечностях	да, снижение слуха на одно ухо	
12.	<u>Отмечали ли Вы у себя увеличение слюнных желез?</u>		нет да
13.	<u>Есть ли у Вас заболевания желудка?</u>		
нет	гастрит	язвенная болезнь	
	желудочные кровотечения в анамнезе	образования (полипы)	
14.	<u>Диагностировали ли у вас образование камней в почках?</u>		нет да
15.	<u>Ощущаете ли Вы боль в суставах?</u>		
нет	да, в коленных	да, в голеностопных	
	да, в запястьях	да, в суставах кистей и стоп	
16.	<u>Отмечали ли Вы у себя увеличение периферических лимфатических узлов?</u>		
нет	да, шейных	да, надключичных	
	да, подмышечных	да, паховых	
17.	<u>В каком возрасте появились первые симптомы заболевания?</u> _____		
18.	<u>В каком возрасте впервые был выставлен диагноз саркоидоз?</u> _____		
19.	<u>Была ли проведена гистологическая верификация диагноза?</u> _____		
20.	<u>Среднее число обострений?</u> _____		
21.	<u>Продолжительность настоящего ухудшения (если есть)?</u> _____		
22.	<u>Причины настоящего ухудшения?</u>		
	нет ухудшения	климатические факторы (похолодание)	
	инфекционное заболевание	стресс, эмоциональное напряжение	
	нарушение предписанного режима терапии		
	<u>Отмечаете ли Вы?</u>		
23.	Продолжительное воздействие токсичных веществ на организм (алюминий, цирконий, лаки, краски, газ, тальк, бензин)?		нет да
24.	Проживание вблизи вредных производств?		нет да
25.	Проживание или работу в сырых помещениях с плесенью на стенах?		нет да
26.	Работу, связанную с большим загрязнением воздуха мелкими частицами пыли (в том числе растительной), угля, опилок?		нет да
27.	Продолжительное воздействие угарного газа, дыма (например, проживание в доме с неисправной, постоянно дымящей в помещении печью)?		нет да
28.	Хроническое стрессовое состояние, фобии?		нет да
29.	Курение?	нет	в настоящее время в прошлом
	Общая продолжительность курения:_____		Среднее количество сигарет в день:_____
30.	<u>Есть ли у ближайших родственников случаи заболевания саркоидозом?</u>		нет да

Вопросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25

ПОЛ		ВОЗРАСТ, лет	РОСТ, см	ВЕС, кг	КОД (заполняется интервьюером)		
М	Ж						
Фамилия		Имя		Отчество			
1. Врач выявил у вас хроническую болезнь. Важно ли вам знать, какими признаками она проявляется?		Совершенно не важно	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
		1	2	3	4	5	6
2. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?		Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
		1	2	3	4	5	6
3. Врач назначил вам лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?		Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
		1	2	3	4	5	6
4. Врач назначил вам несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?		Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
		1	2	3	4	5	6
5. Врач предложил вам каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Насколько сложно для вас выполнять эту рекомендацию?		Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
		1	2	3	4	5	6
6. Хроническая болезнь имеет свои проявления. Насколько важно для вас не ощущать эти проявления?		Совершенно не важно	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
		1	2	3	4	5	6
7. Если у вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для вас сохранять её на привычном уровне?		Совершенно не важно / её нет	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
		1	2	3	4	5	6
8. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычный образ жизни. Насколько сложно для вас такое изменение?		Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
		1	2	3	4	5	6
9. Хроническая болезнь вынуждает изменить привычную диету. Насколько сложно для вас такое изменение?		Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
		1	2	3	4	5	6
10. Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для вас получить или подтвердить группу инвалидности?		Совершенно не важно	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
		1	2	3	4	5	6
11. Хроническая болезнь может изменить работу внутренних органов и анализы. Насколько важно для вас знать результаты анализов?		Совершенно не важно	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
		1	2	3	4	5	6
12. Все люди верят или не верят в Бога. Насколько важно для вас верить в Бога?		Совершенно не важно	Почти не важно	Скорее не важно, чем важно	Скорее важно, чем не важно	Достаточно важно	Очень важно
		1	2	3	4	5	6

13. Хроническая болезнь приводит к необходимости регулярно посещать врача. Насколько сложно для вас такое врачебное наблюдение?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6
14. Приём лекарств может вызывать неприятные ощущения. Насколько сложно для вас будет переносить такие ощущения?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6
15. Хроническая болезнь может ограничить привычную жизнь, активный отдых и развлечения. Насколько сложно для вас пойти на такие ограничения?	Очень сложно	Достаточно сложно	Скорее сложно, чем несложно	Скорее несложно, чем сложно	Почти несложно	Совершенно несложно
	1	2	3	4	5	6
16. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
17. Врач назначил лекарство, которое нужно принимать несколько раз в день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
18. Врач назначил несколько лекарств, которые нужно принимать каждый день в течение многих лет. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
19. Врач предложил каждый день в течение многих лет отмечать имеющиеся проявления болезни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
20. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут вызывать неприятные ощущения, в том числе и те, что вы у себя уже наблюдаете. Будете ли вы принимать такие лекарства?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
21. Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь. Будете ли вы после этого принимать такие лекарства?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
22. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычный образ жизни. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
23. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно изменить привычную диету. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
24. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно приходить на приём. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6
25. Врач сообщил, что в связи с болезнью нужно регулярно сдавать анализы. Будете ли вы точно выполнять эту рекомендацию?	Ни за что не буду	Вероятнее всего не буду	Скорее не буду, чем буду	Скорее буду, чем не буду	Вероятнее всего буду	Обязательно буду
	1	2	3	4	5	6

<http://www.prognoz-med.ru/#/>