УДК 616.24-002.28-06:616.12-092

Нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных саркоидозом

Е.И.Леонова, Е.И.Шмелев, Р.Б.Амансахедов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Леонова Елена Игоревна – к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич – к. м. н., старший научный сотрудник клинико-диагностического отдела, врач-рентгенолог отделения рентгенологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (926) 275-51-89; e-mail: rasul.amansahedov@mail.ru

Резюме

В связи с частой встречаемостью сердечно-легочной недостаточности и легочной гипертензии и их негативным влиянием на прогноз у больных саркоидозом органов дыхания (СОД) поиск факторов, связанных с нарушениями центральной гемодинамики у больных данной категории, весьма актуален. **Целью** данного исследования явилось изучение нарушений внутрисердечной гемодинамики и поиск факторов, связанных с ее изменениями у больных СОД. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты (n = 42) с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких хронического течения. В рамках обследования у больных проводились компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, бодиплетизмография, спирометрия, определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), оценка уровней газов крови и С-реактивного белка (СРБ), 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). **Результаты**. По данным обследования у 26,2 % пациентов выявлено хроническое легочное сердце (ХЛС) и его диастолическая дисфункция; систолическая функция правого желудочка (ПЖ) была снижена у 14,3 % больных; у 23,8 % пациентов установлена диастолическая дисфункция левого желудочка; у 19 % пациентов отмечено повышение среднего давления в легочной артерии ($ДЛА_{ср.}$). Показано, что базальный диаметр ПЖ взаимосвязан с бронхиальным сопротивлением на вдохе (Rin) (R = 0,480; p = 0,02), внутригрудным объемом (ВГО) (R = –0,670; p = 0,001), DL_{CO}) (R = 0,438; p = 0,013) и легочным фиброзом (ЛФ). Показатель систолической функции ПЖ (TAPSE) коррелировал с таковыми DL_{CO}) (R = 0,518; p = 0,006), общей емкости легких (R = 0,639; p = 0,001) и ЛФ. Повышение $ДЛА_{ср.}$ взаимосвязано с площадью диссеминации в легких (R = 0,716; p = 0,018), парциальным давлением кислорода в крови (R = 0,486; p = 0,017) и уровнем СРБ. Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, взаимосвязана с Rin, базальным диаметром ПЖ, показателями диастолической функции ПЖ (E / A трикуспидального клапана) (R = 0,486; p = 0,01) и ВГО (R = 0,494; p = 0,006). **Заключение**. Наличие ХЛС у больных СОД связано с DL_{CO}, Rin и ЛФ. Площадь диссеминации в легких, гипоксемия и повышение СРБ ассоциированы с повышением $ДЛА_{ср.}$ Различия факторов, связанных с наличием ХЛС и повышением $ДЛА_{ср.}$ обусловливает интерес к дальнейшему поиску фенотипов саркоидоза со свойственными им нарушениями центральной гемодинамики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркоидоз.

Для цитирования: Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Амансахедов Р.Б. Нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных саркоидозом. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 567–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-567-575

Intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with sarcoidosis

Elena I. Leonova, Evgeny I. Shmelev, Resulguly B. Amansakhedov

Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Elena I. Leonova – Doctor of Medicine, Research Scientist, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporal Treatments, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Evgeny I. Shmelev – Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Differential Diagnostics, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Resulguly B. Amansakhedov – Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Diagnostic Department, Roentgenologist of Radiological Department, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (926) 275-51-89; e-mail: rasul.amansahedov@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to evaluate intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis and to investigate relevant factors. **Methods**. The study involved 42 patients with chronic pulmonary sarcoidosis. Chest computed tomography (CT), echocardiography, body plethysmography, spirometry, 6-minute walking test, and measurements of lung diffusing capacity (DL_{CO}), blood gases and blood C-reactive protein (CRP) were performed in all patients. **Results**. Chronic cor pulmonale was detected in 26.2% of patients. The right heart diastolic dysfunction was found in 14.3% of patients, the left heart diastolic dysfunction was found in 23.8% of patients, the mean pulmonary artery pressure (mPAP) was increased in 19% of patients. The right ventricular diameter was found to be related to the inspiratory bronchial resistance (Rin) (R = 0.480; p = 0.02), the intrathoracic gas volume (ITGV) (R = –0.670; p = 0.001), DL_{CO} (R = 0.438; p = 0.013), and pulmonary fibrosis. The right heart systolic function (TAPSE) was related to $DLDL_{CO}$ (R = 0.518; p = 0.006), the total lung capacity (TLC) (R = 0.639; p = 0.001) and pulmonary fibrosis. The

increased mPAP was related to the extension of disseminated lung lesions (R = 0.716; $p = 0.018$), blood oxygen partial pressure (R = 0.486; $p = 0.017$) and CRP level. The 6-min distance was related to Rin, the right ventricular diameter, parameters of the right heart diastolic function (tricuspid E / A ratio) (R = 0.486; $p = 0.01$), and ITGV (R = 0.494; $p = 0.006$). **Conclusion**. The development of cor pulmonale in patients with pulmonary sarcoidosis was related to DL_{CO}, Rin and pulmonary fibrosis. The extension of disseminated lung lesions, hypoxemia and increased CRP were related to pulmonary hypertension. Different factors associated with cor pulmonale and pulmonary hypertension in sarcoidosis could prompt further investigation of different phenotypes of this disease with the intrinsic central hemodynamic abnormalities.
Key words: chronic heart failure, sarcoidosis.

For citation: Leonova E.I., Shmelev E.I., Amansakhedov R.B. Intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with sarcoidosis. *Russian Pulmonology.* 2018; 28 (5): 567–575 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-567-575

Саркоидоз представляет собой системное гранулематозное заболевание неясной этиологии. Известно, что сердечно-сосудистая патология является частой причиной смерти при саркоидозе наряду с дыхательной недостаточностью [1–3]. Среди состояний, приводящих к смерти – нарушения возбудимости и проводимости миокарда, хроническая сердечная левожелудочковая (ЛЖ) недостаточность, легочная гипертензия (ЛГ) [1, 4]. Данные состояния встречаются при вовлечении сердца в патологический процесс в случаях верифицированного саркоидоза миокарда. Однако диастолическая дисфункция ЛЖ встречается также среди больных саркоидозом органов дыхания (СОД) [5, 6]. В единичных исследованиях показано, что в 20–25 % случаев при СОД отмечается дисфункция ЛЖ [7]. У 50 % пациентов с СОД диагностируется систолическая и диастолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) [7, 8]. По некоторым данным, нарушение функции ПЖ встречается у больных СОД в отсутствие нарушений функции ЛЖ и ЛГ [8, 9]. По данным других исследователей, среди больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) распространена субклиническая дисфункция обоих желудочков [5, 6]. Хроническое легочное сердце (ХЛС) – морфологические изменения ПЖ (гипертрофия ПЖ или его гипертрофия и дилатация) вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и ЛГ с развитием прогрессирующей недостаточности кровообращения [10, 11] также встречается среди больных СОД. Известно, что риск смерти среди больных СОД увеличивается при наличии легочного фиброза (ЛФ) и ХЛС [2, 12], в связи с чем выявление кардиореспираторных взаимосвязей представляет актуальную научно-практическую задачу, т. к. распространенность нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных СОД высока, а литературные данные о механизмах развития ХЛС, ЛГ и хронической ЛЖ-недостаточности представлены скудно. Это позволит не только улучшить понимание патогенеза сердечно-сосудистого поражения среди пациентов с СОД, но и в дальнейшем поможет разработать критерии ранней диагностики хронической сердечной недостаточности у больных данной категории.

Целью исследования явилось изучение нарушений внутрисердечной гемодинамики и поиск факторов, взаимосвязанных с ее изменениями, у больных СОД.

Материалы и методы

Одномоментное описательное выборочное исследование проводилось на базе отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций. Протокол одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациентов являлось подписанное ими информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены пациенты ($n = 42$) с саркоидозом ВГЛУ и легких. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически. Терапия саркоидоза проводилась у всех больных и включала прием системных глюкокортикостероидов, у 5 пациентов – в сочетании с цитостатическими препаратами (метотрексат, азатиоприн).

Критериями включения являлись наличие морфологически верифицированного саркоидоза ВГЛУ и легких хронического течения в отсутствие признаков саркоидоза других локализаций. Критериями исключения считались нарушения проводимости и возбудимости по данным электрокардиографии, дилатация левых камер сердца, гипертрофия ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), наличие гиперэхогенных включений, кальцинатов в миокарде и створках клапанов по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, имеющаяся стенокардия и / или анамнестические указания на ишемическую болезнь сердца, оперативные вмешательства на сердце, сонных артериях или крупных сосудах, острые нарушения мозгового кровообращения, врожденные и приобретенные пороки сердца, аритмии, артериальная гипертензия. Также из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, хронической болезнью почек, опухолевыми заболеваниями, тромбоэмболией легочной артерии (ЛА) в анамнезе.

Всем больным при включении в исследование проводилось компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) на компьютерном томографе *Siemens Somatom Emotion* (*Siemens*, Германия).

Проводилась полуколичественная оценка рентгенологических данных по шкале *E.A.Kazerooni* [13]. В верхнем, среднем и нижнем легочных полях оценивался альвеолярный компонент («матовое стекло», либо перилимфатическая диссеминация) и интерстициальный компонент («сотовое» легкое и утолщение межлобулярных септ) по 5-балльной шкале: 0 – без поражения альвеол; 1 балл – «матовое стекло» (диссеминация) поражает < 5 % доли;

2 балла – 5–24 % доли; 3 балла – 25–49 % доли; 4 балла – 50–75 % доли; 5 баллов – > 75 % доли. Интерстициальный компонент: 0 – признаки поражения интерстиция отсутствуют; 1 балл – утолщение межлобулярных септ, признаки «сотового» легкого отсутствуют; 2 балла – «сотовое» легкое (± утолщение септ) поражает < 25 % доли; 3 балла – «сотовое» легкое (± утолщение септ) поражает 25–49 % доли; 4 балла – «сотовое» легкое поражает 50–75 % доли; 5 – «сотовое» легкое поражает > 75 % доли [13]. ЭхоКГ проводилась на аппарате *Vivid 7 Expert* (*General Electric Co. Medical Systems*, США) в М- и В-режимах с использованием импульсно-волновой, постоянно-волновой и тканевой допплерографии. Проводилась оценка размеров полостей желудочков, объемов ЛЖ по биплановому методу дисков (модифицированный метод *Simpson*), индекса объема левого предсердия, площади правого предсердия (ПП), базального диаметра ПЖ, толщины стенок ЛЖ и ПЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП), рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ, оценивалось среднее ($ДЛА_{ср.}$) и систолическое ($ДЛА_{сист.}$) давление в ЛА, исследовались систолическая и диастолическая функции как ПЖ, так и ЛЖ согласно рекомендациям [14–16]. Согласно [17], «легочная гипертензия – патофизиологическое состояние, которое может включать разнообразные клинические состояния и осложнять течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и патологии легких». Вероятность ее наличия оценивалась по ЭхоКГ-признакам: пиковой скорости трикуспидальной регургитации, а также наличию дополнительных признаков согласно рекомендациям по ее диагностике и лечению [17]. Рассчитывалось $ДЛА_{сист.}$ по пиковой скорости трикуспидальной регургитации согласно рекомендациям для оценки правых камер сердца [14], по данным которых его повышение > 35 мм рт. ст. может указывать на наличие ЛГ. Также рассчитывалось $ДЛА_{ср.}$ по отношению времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ к времени выброса [18]. У всех больных проводилась спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких для окиси углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (*single-breath*) с помощью аппарата M*aster Screen Body / Diffusion* (*Jaeger*, США). Определялись газы артериализированной капиллярной крови при помощи автоматического газоанализатора *Easy Blood Gas* (*Medica*, США). Оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ). Также проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) с оценкой насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2 – $\%_{мин}$ и $\%_{исх.}$), исходной и конечной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ. Перед началом исследования и после него оценивалась выраженность одышки по шкале Борга.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы *IBM SpSS Statistics* (версия 20.0). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Проводился множественный корреляционный анализ с исключением пола и возраста с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Проводилась логистическая регрессия с построением моделей параметров, определяющих наличие легочного сердца, повышение давления в ЛА. Статистически значимым считался результат при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Средняя длительность течения саркоидоза в полученной выборке составляла 48 мес. Средний возраст больных составил 54,5 года. Среди пациентов преобладали женщины (табл. 1).

Всего у 22 (52,4 %) пациентов из всей выборки (n = 42) отмечались различные нарушения внутрисердечной гемодинамики. У 11 (26,2 %) больных выявлено ХЛС (гипертрофия стенки ПЖ, дилатация его полости). Систолическая дисфункция ПЖ наблюдалась в 6 (14,3 %) случаях. Нарушений систолической функции ЛЖ не отмечалось. Однако у 10 (23,8 %) пациентов из всей выборки выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушенной релаксации, которая сочеталась с наличием ХЛС (n = 2).

У 8 (19 %) больных зарегистрировано повышение $ДЛА_{ср.}$ > 20 мм рт. ст., $ДЛА_{сист.}$ > 35 мм рт. ст., а также пиковой скорости трикуспидальной регургитации > 2,8 м / с, что расценивалось как промежуточная / высокая вероятность ЛГ в зависимости от наличия дополнительных признаков. У 3 пациентов отмечалось сочетание диастолической дисфункции ЛЖ с повышением $ДЛА_{ср.}$ и $ДЛА_{сист.}$

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемой группы, а также показатели спирометрии, бодиплетизмографии, DL_{CO}, газового состава крови, КТВР ОГК, ЭхоКГ и 6-МШТ представлены в табл. 1, 2.

При проведении корреляционного анализа с поправкой на пол и возраст выявлено, что базальный диаметр ПЖ взаимосвязан с бронхиальным сопротивлением на выдохе (Rex) (R = 0,518; p = 0,006), бронхиальным сопротивлением на вдохе (Rin) (R = 0,480; p = 0,02), внутригрудным объемом (ВГО) (R = –0,670; p = 0,001), DL_{CO} (R = –0,438; p = 0,013) и выраженностью интерстициального компонента ЛФ. Толщина стенки ПЖ коррелирует с DL_{CO} и ЛФ. Площадь ПП статистически значимо коррелировала с общей емкостью легких (ОЕЛ) и ЛФ (табл. 3).

Параметр систолической функции ПЖ (TAPSE) статистически значимо коррелировал с DL_{CO} (R = 0,518; p = 0,006), ОЕЛ (R = 0,639; p = 0,001), ЛФ. Индекс работы миокарда ПЖ (*myocardial performance index* – MPI), измеренный при помощи тканевой допплерографии, значимо коррелировал с ОЕЛ и ЛФ (см. табл. 3).

Показатель диастолической функции ПЖ (E / A трикуспидального клапана) оказался взаимосвязанным с Rex (R = –0,668; p = 0,009), Rin (R = –0,580; p = 0,003), DL_{CO} (R = 0,459; p = 0,03), выраженностью «матового стекла» и диссеминации в легких

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика пациентов группы исследования
Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Значение
Пол:	
• мужчины	10
• женщины	32
Возраст, годы	54,50 (45,75; 60,0)
Длительность саркоидоза, мес.	48,0 (18,0; 72,0)
ИМТ, кг / м^2	26,5 (24,5; 29,5)
6-МШТ	
SpO_2:	
• $\%_{мин}$	94,0 (92,5; 96,5)
• $\%_{исх.}$	96,5 (95,0; 98,0)
ЧСС в минуту:	
• исходная	80,0 (75,5; 92,0)
• конечная	102,0 (97,0; 114,0)
Дистанция, м	450,0 (420,0; 495,0)
Шкала Борга, баллы	1,5 (0,5; 2,5)
Системное воспаление	
СРБ, мг / л	4,5 (2,5; 7,5)
Функция внешнего дыхания	
$ОФВ_1$, %	95,3 (84,5; 111,8)
ЖЕЛ, %	104,0 (94,0; 118,0)
ОЕЛ, л	101,00 (94,75; 108,00)
ВГО, л	103,0 (90,8; 117,0)
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:	
• на вдохе	0,285 (0,212; 0,320)
• на выдохе	0,390 (0,315; 0,485)
DL_{CO} Hb, ммоль / мин / кПа	81,00 (72,25; 85,50)
PaO_2, мм рт. ст.	68,0 (65,5; 75,5)
$PaCO_2$, мм рт. ст.	37,6 (34,2; 39,5)
КТВР ОГК	
Альвеолярный компонент, баллы	4,0 (3,0; 5,5)
Интерстициальный компонент, баллы	2,0 (1,25; 3,0)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; PaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; $PaCO_2$ – насыщение артериальной крови углекислым газом; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей *Me* (k25 %; k75 %); в графе «Пол» указаны абсолютные значения; альвеолярный и интерстициальный компоненты – представлен средний балл по оцененным легочным полям.
Notes. Data are presented as median (the 1st and the 3rd quartiles) (25%; 75%). The gender is presented as the absolute numbers of males / females. Interstitial and alveolar components on CT scans were scored and the mean score was presented.

Таблица 2
Параметры центральной гемодинамики у пациентов группы исследования
Table 2
Parameters of the central hemodynamics in patients

Показатель	Значение
Индекс объема левого предсердия, мл / м^2	27,0 (21,5; 32,5)
Конечный размер ЛЖ, см:	
• диастолический	4,3 (4,1; 4,9)
• систолический	3,2 (3,0; 3,4)
Конечный объем ЛЖ, мл:	
• диастолический	86,0 (59,0; 103,0)
• систолический	36,0 (30,0; 42,0)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	7,5 (6,7; 9,0)
E / A ЛЖ	0,98 (0,70; 1,15)
E / E' ЛЖ	3,70 (2,65; 6,05)
DTe ЛЖ, мс	176,0 (158,0; 218,0)
IVRT ЛЖ, мс	86,0 (78,0; 114,0)
МЖП, мм	8,0 (7,5; 9,5)
ФВ ЛЖ, % (по Симпсону)	62,0 (60,0; 65,0)
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м / с	1,95 (1,10; 2,85)
Площадь ПП, см^2	16,5 (14,5; 22,0)
Базальный диаметр ПЖ, мм	37,0 (32,0; 44,5)
Толщина стенки ПЖ, мм	5,0 (4,5; 6,5)
E / A ПЖ	1,04 (0,65; 1,3)
E / E' ПЖ	4,4 (3,1; 6,4)
DTe ПЖ, мс	139,0 (121,0; 193,5)
IVRT ПЖ, мс	64,0 (53,0; 76,0)
TAPSE, мм	18,0 (14,0; 22,0)
S' трикуспидальный, см / с	12,5 (6,80; 14,6)
MPI	0,39 (0,38; 0,64)
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.	20,0 (15,5; 36,5)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г / м^2	83,0 (65,0; 101,0)
$ДЛА_{сист.}$, мм рт. ст.	19,0 (14,5; 41,0)

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; E – пик раннего диастолического наполнения; A – пик позднего диастолического наполнения; E' – усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; DTe – время замедления раннего диастолического наполнения; ПЖ – правый желудочек; IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка, TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца; MPI – индекс работы миокарда, измеренный при помощи тканевого допплера; ФВ – фракция выброса; $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; $ДЛА_{сист.}$ – систолическое давление в легочной артерии; данные представлены в виде медианы (*Me*) и 1-го и 3-го квартилей – *Me* (k25 %; k75 %).
Note. Data are presented as median (the 1st and the 3rd quartiles) (25%; 75%).

(альвеолярным компонентом). Время изоволюметрического расслабления ПЖ было статистически значимо взаимосвязано с ОЕЛ и DL_{CO}, а E' трикуспидального клапана – с показателями бронхиального сопротивления, альвеолярным компонентом и ВГО (см. табл. 3).

$ДЛА_{ср.}$ было взаимосвязано с альвеолярным компонентом («матовое стекло», перилимфатическая диссеминация) (R = 0,716; p = 0,018) и PaO_2 (R = –0,486; p = 0,017), уровнем СРБ (R = 0,439; p = 0,008) (см. табл. 3).

Показатель диастолической функции – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ было взаимосвязано с бронхиальным сопротивлением (Rin, Rex) и DL_{CO}. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) коррелировало с Rex и DL_{CO} (см. табл. 3).

Пульмонология. 2018; 28 (5): 567–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-567-575

Таблица 3
Данные корреляционного анализа
Table 3
Correlation analysis

Показатель	Коэффициент корреляции *R*	*p* (корреляции)
Взаимосвязь с базальным диаметром ПЖ, см		
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	–0,438	0,013
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	0,518	0,006
• на вдохе	0,480	0,02
ВГО, л	–0,670	0,001
ЛФ, баллы	0,614	0,001
Толщина стенки ПЖ, мм		
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	0,596	0,009
ЛФ, баллы	0,619	0,001
Площадь ПП, см^2		
ОЕЛ, л	–0,768	< 0,001
ЛФ, баллы	0,711	< 0,001
Взаимосвязь с TAPSE, мм		
ОЕЛ, л	0,639	0,001
ЛФ, баллы	–0,789	< 0,001
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	0,518	0,006
Взаимосвязь с MPI		
ОЕЛ, л	0,501	0,023
ЛФ, баллы	0,572	0,011
Время изоволюметрического расслабления ПЖ, мс		
ОЕЛ, л	–0,513	0,001
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	–0,640	0,005
E' (трикуспидальный клапан)		
Альвеолярный компонент, баллы	0,643	0,001
ВГО, л	0,701	0,004
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	0,429	0,016
• на вдохе	0,540	0,003
Время замедления раннего диастолического наполнения (митральный клапан), мс		
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	–0,721	0,012
• на вдохе	–0,563	0,016
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	0,572	0,042
Время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс		
Бронхиальное сопротивление на выдохе, кПа × с / л	–0,676	0,022
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	–0,598	0,009
E / A (трикуспидальный клапан)		
DL_{CO}, ммоль / мин / кПа	0,459	0,03
Альвеолярный компонент, баллы	0,568	0,001
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л::		
• на выдохе	–0,668	0,009
• на вдохе	–0,580	0,003
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.		
PaO_2, мм рт. ст.	–0,486	0,01
Альвеолярный компонент	0,716	0,018
СРБ, мг / л	0,439	0,008

Примечание: ПЖ – правый желудочек; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ВГО – внутригрудной объем; ЛФ – легочный фиброз; ПП – правое предсердие; ОЕЛ – общая емкость легких; TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; MPI (*myocardial performance index*) – индекс работы миокарда, измеренный при помощи тканевого допплера; E – пик раннего диастолического наполнения; A – пик позднего диастолического наполнения; E' – усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; ЛЖ – левый желудочек; $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии; PaO_2 – насыщение крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; для определения взаимосвязи признаков использовался анализ частных корреляций с исключением возраста и пола с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.

Note. Variables were analyzed using Spearman's rank correlation method excluding age and gender.

Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, статически значимо коррелировала с Rin (R = –0,612; *p* = 0,015), Rex (R = –0,446; *p* = 0,008), базальным диаметром ПЖ (R = –0,689; *p* = 0,001), показателями диастолической функции ПЖ (E / A трикуспидального клапана) (R = 0,486; *p* = 0,01) и ЛЖ (E' митрального клапана) (R = –0,460; *p* = 0,009) и ВГО (R = 0,494; *p* = 0,006). Прослеживались статистически значимые корреляционные связи между выраженностью усталости по шкале Борга в 6-МШТ с уровнем PaO_2 (R = 0,686; *p* = 0,001), ВГО (R = 0,426; *p* = 0,010) и показателем диастолической функции ЛЖ (IVRT) (R = –0,498; *p* = 0,025).

При проведении логистической регрессии с целью определения основных показателей, связанных с наличием ремоделирования ПЖ (гипертрофия стенки, дилатация камеры), а также повышением расчетного давления в ЛА выявлено, что увеличение

Таблица 4
Параметры моделей логистической регрессии
Table 4
Logistic regression models

Зависимые	Категориальные								Согласие модели, %
	PaO_2, мм рт. ст.		ЛФ, баллы		R_{tot}, кПа × с / л		СРБ, мг / л		
	χ^2 Вальда	*p*	χ^2 Вальда	*p*	χ^2 Вальда	*p*	χ^2 Вальда	*p*	
Базальный диаметр ПЖ, мм	–	–	8,6	0,001	7,9	0,001	–	–	91,8
$ДЛА_{ср.}$, мм рт. ст.	7,8	<0,001	–	–	–	–	5,8	0,013	85,7

Примечание: PaO_2 – насыщение крови кислородом; ЛФ – легочный фиброз; R_{tot} – снижение общего бронхиального сопротивления; СРБ – С-реактивный белок; ПЖ – правый желудочек, $ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии; данные представлены в виде χ^2 Вальда; *p* – статистическая значимость; зависимые переменные сводились к дихотомическому типу по наличию отклонений от нормы.

Notes. Wald chi-square test was used. P is a value of statistical significance. Dependent variables were presented dichotomically according to their deviations from the normal value.

общего бронхиального сопротивления и выраженность ЛФ вошли в модель факторов, связанных с наличием дилатации ПЖ. В модель показателей, связанных с повышением $ДЛА_{ср.}$, вошли PaO_2 и уровень системного воспаления (табл. 4).

Среди нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных СОД наблюдаются ХЛС с нарушением его систолической функции, диастолическая дисфункция ЛЖ и повышение $ДЛА_{ср.}$ Наличие ХЛС с его систолической дисфункцией у больных СОД связано с нарушением DL_{CO}, выраженностью рестриктивных нарушений, повышением бронхиального сопротивления, выраженностью ЛФ.

Повышение расчетного $ДЛА_{ср.}$ у больных СОД связано с площадью диссеминации в легких, уровнем гипоксемии и выраженностью системного воспаления.

Нарушение диастолической функции ЛЖ у больных СОД дыхания ассоциировано с уровнем гипоксемии, снижением DL_{CO}, повышением бронхиального сопротивления.

Переносимость физической нагрузки у больных СОД взаимосвязана с показателями ПЖ- и ЛЖ-недостаточности наряду с рестриктивными нарушениями вентиляционной функции легких и показателями бронхиального сопротивления.

Факторы, ассоциированные с формированием ХЛС и ЛГ, различны, что может свидетельствовать о существовании различных вариантов течения (фенотипов) саркоидоза со свойственными нарушениями внутрисердечной гемодинамики. Разработка клинико-функциональных критериев диагностики хронической сердечной недостаточности и ЛГ у больных саркоидозом должна явиться предметом дальнейших исследований.

В данном исследовании у 52,4 % больных с верифицированным саркоидозом ВГЛУ и легких найдены нарушения внутрисердечной гемодинамики разных типов: формирование ХЛС с его систолической дисфункцией, повышение давления в ЛА, диастолическая дисфункция ЛЖ – как изолированная, так и сочетанная (с повышенным давлением в ЛА и ХЛС). Частая встречаемость различных нарушений гемодинамики у больных саркоидозом внесердечной локализации согласуется с данными других исследователей [1, 2, 5–8]. Известно, что формирование легочного сердца при хронических заболеваниях легких связано с наличием ЛФ и гипоксемией [19]. В данном исследовании также наличие ХЛС коррелировало с ЛФ и DL_{CO}.

Диастолическая дисфункция ЛЖ ранее была описана в единичных исследованиях у больных саркоидозом легких [20, 21]. В которых она была диагностирована у 23,8 и у 45 % пациентов соответственно. Исследований о патогенетических механизмах ЛЖ-недостаточности у больных СОД ранее не проводилось. Полученные в данном исследовании кардиопульмональные взаимосвязи свидетельствуют в пользу возможного влияния состояния легочной функции (нарушение DL_{CO}) на ЛЖ у больных с верифицированным СОД. Механизм нарушения релаксации кардиомиоцитов в результате гипоксемии описан ранее среди больных хронической обструктивной болезнью легких [22]. Важна установленная в настоящем исследовании взаимосвязь наличия ХЛС, диастолической дисфункции ЛЖ с показателями бронхиального сопротивления у больных саркоидозом, не описанная в литературе ранее. Известно, что уменьшение эластичности легочной ткани приводит к снижению эластической тяги, и как следствие, уменьшению просвета дыхательных путей и возрастанию бронхиального сопротивления. Также гипоксемия может приводить к увеличению бронхиального сопротивления за счет сокращения гладкомышечных клеток [23, 24]. Таким образом, повышение бронхиального сопротивления можно рассматривать как результат воздействия гипоксемии и ЛФ, которые в данном исследовании продемонстрировали взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики.

ЛГ, являющаяся осложнением длительно текущего саркоидоза [25, 26], также встречалась обследуемых больных. Ее развитие у лиц с саркоидозом связано со многими факторами, среди которых часто упоминается вазоконстрикция в результате гипоксемии, эндотелиальная дисфункция [21, 27]. Также имеются данные о влиянии системного воспаления на ее развитие [28, 29]. Установлена также взаимосвязь между гипоксемией, уровнем системного воспаления и повышением $ДЛА_{ср.}$

Выявленные взаимосвязи переносимости физической нагрузки с нарушениями показателей функции внешнего дыхания и показателями дисфункции ЛЖ и ПЖ закономерны и находят подтверждение среди данных других исследований [30, 31]. Отсутствие влияния повышения давления в ЛА на переносимость физической нагрузки при проведении 6-МШТ может быть связано с таким ограничением исследования, как использование расчетного давления в ЛА. Однако по данным некоторых работ взаимосвязи между повышением давления в ЛА, измеренным при помощи катетеризации правых камер сердца и пройденной при проведении 6-МШТ дистанцией, также не получено [32].

Согласно имеющимся литературным данным, в случае нарушения внутрисердечной гемодинамики значительно ухудшается прогноз у пациентов с саркоидозом [1, 2, 33, 34].

Заключение

Выявленные в данном исследовании различия в факторах, связанных с наличием легочного сердца и повышением $ДЛА_{ср.}$, а также наличие пациентов с изолированными повышением давления в ЛА и ХЛС могут свидетельствовать о различных фенотипических вариантах саркоидоза с характерными нарушениями внутрисердечной гемодинамики. Частая встречаемость хронической ПЖ- и ЛЖ-недостаточности среди больных саркоидозом легких создает необходимость разработки клинико-функциональных критериев ее наличия с целью ранней диагностики и своевременной коррекции.

Пульмонология. 2018; 28 (5): 567–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-567-575

Конфликт интересов
Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest relevant to this publication.

Список сокращений

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы
ВГО – внутригрудной объем
$ДЛА_{сист.}$ – систолическое давление в легочной артерии
$ДЛА_{ср.}$ – среднее давление в легочной артерии
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ИМТ – индекс массы тела
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛФ – легочный фиброз
МЖП – межжелудочковая перегородка
ОГК – органы грудной клетки
ОЕЛ – общая емкость легких
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
СОД – саркоидоз органов дыхания
СРБ – С-реактивный белок
ФВ – фракция выброса
ХЛС – хроническое легочное сердце
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
A – пик позднего диастолического наполнения
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
DTe – время замедления раннего диастолического наполнения
E – пик раннего диастолического наполнения
E' – усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана
IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка
MPI (*myocardial performance index*) – индекс работы миокарда, измеренный при помощи тканевого допплера
$PaCO_2$ – насыщение артериальной крови углекислым газом
PaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом
R_{tot} – снижение общего бронхиального сопротивления
Rex – бронхиальное сопротивление на выдохе
Rin – бронхиальное сопротивление на вдохе
S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца
SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест

Литература

1. Patel N., Kalra R., Doshi R. et al. Hospitalization rates, prevalence of cardiovascular manifestations, and outcomes associated with sarcoidosis in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (2): pii: e007844. DOI: 10.1161/JAHA.117.007844.
2. Kirkil G., Lower E., Baughman R. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2018; 153 (1): 105–113. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008.
3. Мацулевич Т.В., Эргешов А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения саркоидоза. Сборник трудов ЦНИИТ МЗ СССР. М.; 1989. Т. 51.
4. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Саркоидоз. 2016. Доступно на: *http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/*
5. Aydin Kaderli A., Gullulu S., Coskun F. et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur. Heard J. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 11 (10): 809–813. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq070.
6. Kaya M., Simsek Z., Sarli B., Buyukoglan H. Myocardial performance index for detection of subclinical abnormalities in patients with sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (5): 429–437. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.19.
7. Patel M.B., Mor-Avi V., Murtagh G. et al. Right heart involvement in patients with sarcoidosis. *Echocardiography.* 2016; 33 (5): 734–741. DOI: 10.1111/echo.13163.
8. Joyce E., Kamperidis V., Ninaber M.K. et al. Prevalence and correlates of early right ventricular dysfunction in sarcoidosis and its association with outcome. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (9): 871–878. DOI: 10.1016/j.echo.2016.06.001.
9. Ipek E., Demirelli S., Ermis E. et al. Assessment of right ventricular systolic and diastolic parameters in pulmonary sarcoidosis. *J. Investig. Med.* 2016; 64 (3): 759–763. DOI: 10.1136/jim-2015-000027.
10. Сильвестров В.П., Суворов Ю.А., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. *Терапевтический архив.* 1991; 63 (3): 103.
11. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца. *Русский медицинский журнал.* 2000; (2): 83–86.
12. Valeyre D., Bernaudin J.F., Jeny F. et al. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 2015; 36 (4): 631–641. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.006.
13. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (4): 977–983. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
14. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Car-

diovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертонии. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (9): 4–23.
17. Галие Н., Хумберт М., Вачиери Ж. и др. Рекомендации ESC / ERS по лечению и диагностике легочной гипертензии 2015. (Пер. с англ. под ред. Моисеевой О.М.). *Российский кардиологический журнал.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
18. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой. М.: Видар М; 2016.
19. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
20. Joyce E., Ninaber M.K., Katsanos S. et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17 (1): 51–62. DOI: 10.1002/ejhf.205.
21. Tigen K., Sunbul M., Karaahmet T. et al. Early detection of bi-ventricular and atrial mechanical dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sarcoidosis. *Lung.* 2015; 193 (5): 669–675. DOI: 10.1007/s00408-015-9748-0.
22. Funk G.C., Lang I., Schenk P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008; 133 (6): 1354–1359. DOI: 10.1378/chest.07-2685.
23. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина; 1987.
24. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бином; 2008.
25. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thx.2005.042838.
26. Визель А.А. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН; 2004.
27. Fagan K.A., McMurtry I.F., Rodman D.M. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir. Res.* 2001; 2 (2): 90–101. DOI: 10.1186/rr44.
28. Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Wilkins M.R., Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (8): 443–455. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.87.
29. Price L.C., Wort S.J., Perros F. et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141 (1): 210–221. DOI: 10.1378/chest.11-0793.
30. Alhamad E.H. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4 (2): 60–64. DOI: 10.4103/1817-1737.49414.
31. Kowalska A., Puścińska E., Goljan-Geremek A. et al. [Six-minute walk test in sarcoidosis patients with cardiac involvement]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80 (5): 430–438 (in Polish).
32. Harari S., Caminati A., Cassandro R. et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis does not influence six-minute walk distance: results from a retrospective study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 31 (4): 297–305.
33. Smedema J.P., van Geuns R.J., Ector J. et al. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC. Heart Fail.* 2018; 5 (1): 157–171. DOI: 10.1002/ehf2.12201.
34. Chen J., Lei J., Scalzetti E. et al. Myocardial contractile patterns predict future cardiac events in sarcoidosis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018: 34 (2): 251–262. DOI: 10.1007/s10554-017-1233-9.

Поступила 04.04.18

References

1. Patel N., Kalra R., Doshi R. et al. Hospitalization rates, prevalence of cardiovascular manifestations, and outcomes associated with sarcoidosis in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (2): pii: e007844. DOI: 10.1161/JAHA.117.007844.
2. Kirkil G., Lower E., Baughman R. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2018; 153 (1): 105–113. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008.
3. Matsulevich T.V., Ergeshov A.E. Key considerations of diagnosis and treatment of sarcoidosis. Sbornik trudov TsNIIT MZ SSSR. 1989; Vol. 51 (in Russian).
4. Russian Respiratory Society. Sarcoidosis: Federal Clinical Guidelines. 2016. Available at: *http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/* (in Russian).
5. Aydin Kaderli A., Gullulu S., Coskun F. et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur. Heard J. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 11 (10): 809–813. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq070.
6. Kaya M., Simsek Z., Sarli B., Buyukoglan H. Myocardial performance index for detection of subclinical abnormalities in patients with sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (5): 429–437. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.19.
7. Patel M.B., Mor-Avi V., Murtagh G. et al. Right heart involvement in patients with sarcoidosis. *Echocardiography.* 2016; 33 (5): 734–741. DOI: 10.1111/echo.13163.
8. Joyce E., Kamperidis V., Ninaber M.K. et al. Prevalence and correlates of early right ventricular dysfunction in sarcoidosis and its association with outcome. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (9): 871–878. DOI: 10.1016/j.echo.2016.06.001.
9. Ipek E., Demirelli S., Ermis E. et al. Assessment of right ventricular systolic and diastolic parameters in pulmonary sarcoidosis. *J. Investig. Med.* 2016; 64 (3): 759–763. DOI: 10.1136/jim-2015-000027.
10. Sil'vestrov V.P., Suvorov Yu.A., Semin S.N., Marcinovskiy V.Yu. Cor pulmonale chronicum: mechanisms of formation and progression. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1991; 63 (3): 103 (in Russian).
11. Chazova I.E. Modern approaches to the treatment of cor pulmonale chronicum. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2000; (2): 83–86 (in Russian).
12. Valeyre D., Bernaudin J.F., Jeny F. et al. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 2015; 36 (4): 631–641. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.006.
13. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (4): 977–983. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
14. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Chazova I.E., Avdeev S. N., Tsareva N. A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (9): 4–23 (in Russian).
17. Galiè N., Humbert M., Vachiery J. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. (Moiseeva O.M., ed. Trans. from Engl.). *Rossijskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64 (in Russian).
18. Rybakova M.K., Mit'kov V.V., Baldin D.G. Echocardiography by M.K. Rybakova. Moscow: Vidar M; 2016 (in Russian).
19. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
20. Joyce E., Ninaber M.K., Katsanos S. et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17 (1): 51–62. DOI: 10.1002/ejhf.205.
21. Tigen K., Sunbul M., Karaahmet T. et al. Early detection of bi-ventricular and atrial mechanical dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sarcoidosis. *Lung.* 2015; 193 (5): 669–675. DOI: 10.1007/s00408-015-9748-0.
22. Funk G.C., Lang I., Schenk P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008; 133 (6): 1354–1359. DOI: 10.1378/chest.07-2685.
23. Dvoretskiy D.P., Tkachenko B.I. Hemodynamics in the lungs. M.: Meditsina; 1987 (in Russian).
24. Grippi M.A. Pathophysiology of the lungs. M.: Binom; 2008 (in Russian).
25. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thx.2005.042838.
26. Vizel A.A. Sarcoidosis: from hypothesis to practice. Kazan: FEN; 2004 (in Russian).
27. Fagan K.A., McMurtry I.F., Rodman D.M. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir. Res.* 2001; 2 (2): 90–101. DOI: 10.1186/rr44.
28. Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Wilkins M.R., Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (8): 443–455. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.87.
29. Price L.C., Wort S.J., Perros F. et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141 (1): 210–221. DOI: 10.1378/chest.11-0793.
30. Alhamad E.H. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4 (2): 60–64. DOI: 10.4103/1817-1737.49414.
31. Kowalska A., Puścińska E., Goljan-Geremek A. et al. [Six-minute walk test in sarcoidosis patients with cardiac involvement]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80 (5): 430–438 (in Polish).
32. Harari S., Caminati A., Cassandro R. et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis does not influence six-minute walk distance: results from a retrospective study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 31 (4): 297–305.
33. Smedema J.P., van Geuns R.J., Ector J. et al. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC. Heart Fail.* 2018; 5 (1): 157–171. DOI: 10.1002/ehf2.12201.
34. Chen J., Lei J., Scalzetti E. et al. Myocardial contractile patterns predict future cardiac events in sarcoidosis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018: 34 (2): 251–262. DOI: 10.1007/s10554-017-1233-9.

Received April 04, 2018