

Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом

Л.Б.Постникова¹, А.Л.Гудим¹, В.А.Костров¹, И.А.Доровской¹, С.К.Соодаева², Н.А.Попова³

1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

3 – Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Суджанская центральная районная больница» Комитета здравоохранения Курской области: 307800, Курская область, Суджанский район, с. Гончаровка, ул. Больничная, 1

Информация об авторах

Постникова Лариса Борисовна — д. м. н., доцент, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, консультант-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Гудим Андрей Леонидович — врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: andr6665@mail.ru

Костров Владимир Александрович — к. м. н., доцент, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: vlakotr@yandex.ru

Доровской Иван Александрович — врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

Соодаева Светлана Келдибековна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Попова Наталья Александровна — врач-терапевт Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Суджанская центральная районная больница» Комитета здравоохранения Курской области; тел.: (908) 121-82-50; e-mail: gimpilyuk_natalya@mail.ru

Резюме

У большинства пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) функциональные методы исследования, выполненные в покое, являются недостаточно информативными. Для оценки функционального статуса больных с СОД и раннего выявления нарушений резервных возможностей кардиореспираторной системы предложен метод кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ). В статье представлен обзор используемых протоколов и основных этапов проведения КПНТ в клинической практике. Описаны физиологические события в процессе аэробно-анаэробного перехода на пике физической нагрузки. Отражены современные взгляды на терминологию и определение аэробно-анаэробных переходов, а также способы определения пороговых значений и их клиническое значение. Продemonстрирована диагностическая ценность параметров КПНТ у пациентов с СОД (максимальное и пиковое потребление кислорода, коэффициент эффективности поглощения кислорода; показатели газообмена и вентиляции — дыхательный эквивалент, дыхательный резерв, альвеолярно-артериальный градиент кислорода; вентиляционно-перфузионное отношение).

Ключевые слова: саркоидоз, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, потребление кислорода, лактатный и дыхательный пороги.

Для цитирования: Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Костров В.А., Доровской И.А., Соодаева С.К., Попова Н.А. Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 736–745. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-736-745

Diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in patients with sarcoidosis

Larisa B. Postnikova¹, Andrey L. Gudim¹, Vladimir A. Kostrov¹, Ivan A. Dorovskoy¹, Svetlana K. Soodayeva², Natal'ya A. Popova³

1 – Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38: ul. Chernyshevskogo 22, Nizhniy Novgorod, 603000, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – Sudzha Central Regional Hospital of Kursk region: ul. Bol'nichnaya 1, Goncharovka, Sudzha area, Kursk region, 307800, Russia

Author information

Larisa B. Postnikova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Chief Pneumologist of Healthcare Ministry of Nizhniy Novgorod region; Consulting Pulmonologist of Nizhniy Novgorod City Teaching Hospital No.38; tel.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Andrey L. Gudim, therapist, Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38; tel.: (831) 434-20-20; e-mail: andr6665@mail.ru

Vladimir A. Kostrov, Candidate of Medicine, Associate Professor, pulmonologist, Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38; tel.: (831) 434-20-20; e-mail: vlakotr@yandex.ru

Ivan A. Dorovskoy, therapist, Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38; tel.: (831) 434-20-20; e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

Svetlana K. Soodayeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Natal'ya A. Popova, therapist, Sudzha Central Regional Hospital of Kursk region; tel.: (908) 121-82-50; e-mail: gimpilyuk_natalya@mail.ru

Abstract

A review of protocols and staging of cardiopulmonary exercise testing (CPET) used in clinical practice is done in the article. CPET is proposed to assess the functional status and to diagnose early reserve abnormalities in patients with sarcoidosis as far as functional tests at rest are mostly insufficient in sarcoidosis. Physiological processes at anaerobic threshold at peak exercise are described in the article. The authors reviewed current appro-

ach to terminology and determination of anaerobic threshold, methods for calculation of cut-off points and their clinical role. Diagnostic values of CPET parameters, such as maximal and peak oxygen uptake and oxygen consumption ratio, parameters of gas exchange and ventilation, such as ventilatory equivalent, breathing reserve, alveolar-arterial gradient in oxygen, and ventilation-perfusion ratio, in patients with sarcoidosis were also discussed.

Key words: sarcoidosis, cardiopulmonary exercise testing, oxygen uptake, lactate threshold, ventilatory threshold.

For citation: Postnikova L.B., Gudim A.L., Kostrov V.A., Dorovskoy I.A., Soodayeva S.K., Popova N.A. Diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in patients with sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 736–745 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-736-745

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул с активацией Т-клеток, избыточным высвобождением хемокинов и провоспалительных цитокинов, а также мультисистемным поражением различных органов [1].

Распространенность саркоидоза в мире составляет от 1 до 40 случаев на 100 тыс. населения. Клиническая картина, поражение органов и систем, тяжесть и прогноз саркоидоза значительно различаются и зависят от региона и этнографического состава населения. Самые высокие показатели распространенности саркоидоза регистрируются в странах северной Европы и среди афроамериканцев Северной Америки, а самые низкие – в Юго-Восточной Азии [1–4]. Распространенность саркоидоза в Российской Федерации составляет 22–47 на 100 тыс. взрослого населения (показатели зависят от наличия центров и специалистов в регионе) [1]. Наиболее высокие показатели распространенности саркоидоза отмечены в Карелии – 73 на 100 тыс., самые низкие – в Амурской области – 8,2 на 100 тыс. [5].

Саркоидоз выявляется преимущественно у лиц трудоспособного возраста (20–40 лет) с преобладанием женщин по отношению к мужчинам (1,5–2,5 : 1) [1, 2, 6]. При саркоидозе доминирует поражение органов дыхания, кожи и глаз. До 90 % всех случаев приходится на саркоидоз органов дыхания (СОД); доля I–II рентгенологических стадий достигает 90,9 % от общего числа пациентов [6]. Дебют СОД в > 50 % случаев протекает бессимптомно, чаще выявляется случайно при рентгенографии органов грудной клетки, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [7].

Трудности диагностики и выбора терапии пациентов с СОД также связаны с отсутствием связи между выраженностью клинических проявлений, степенью рентгенологических изменений и функциональных нарушений. Параметры, на основании которых принято оценивать статус больных саркоидозом, не полностью параллельны [8]. Нарушения, выявляемые при спирометрии, неоднородны по характеру и не зависят от стадии СОД, определяемой при рентген-диагностике (за исключением IV стадии, когда на рентгеновском снимке выявляется «сотовое» легкое). К неблагоприятным функциональным вентиляционным изменениям относятся раннее снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – диагностический критерий высокой вероятности развития легочной гипертензии, в то время как остальные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) характеризуются низким прогностическим потенциалом [8, 9]. В течение дли-

тельного периода у пациентов с I стадией СОД дыхательный аппарат остается интактным. Функциональные вентиляционные отклонения наблюдаются лишь у каждого 3-го пациента, обструктивные и / или рестриктивные изменения носят неоднородный характер как по степени обратимости, так и по выраженности [1, 6, 9]. Обструкция дыхательных путей может быть следствием сужения просвета бронхов вследствие морфологических изменений (гранулематозное воспаление / фиброз стенки бронхов) и бронхиальной гиперреактивности.

Рестриктивные нарушения обусловлены поражением легочной паренхимы на всех стадиях СОД (альвеолит, гранулематозное воспаление или «сотовое» легкое), а выраженность их изменений зависит от объема поражения легочной ткани и связана с длительностью заболевания. Более информативным в оценке функционального состояния респираторной системы является определение диффузионной способности легких по оксиду углерода (DL_{CO}); данный показатель тесно взаимосвязан со стадией СОД и может быть использован для оценки прогноза и эффективности лечения. Существенное снижение DL_{CO} характерно при II–IV стадии у пациентов с прогрессирующей одышкой, что ограничивает информативность данного метода на стадии изолированного увеличения внутригрудных лимфатических узлов [8, 9].

Несмотря на отсутствие респираторных жалоб и сохраняющиеся длительное время нормальные показатели спирометрии и DL_{CO} , у пациентов с СОД отмечается снижение работоспособности и ухудшение качества жизни. Установлено, что толерантность к физической нагрузке (ТФН) снижается уже на ранних стадиях СОД и является одним из первых объективных проявлений болезни [10]. Снижение ТФН регистрируется одновременно с изменением основных функциональных показателей (ФЖЕЛ, DL_{CO}) и появлением ключевых рентгенологических паттернов саркоидоза вследствие нарушения функционирования дыхательной и / или сердечно-сосудистой систем, а также слабости периферических мышц. Однако в покое перечисленные изменения, как правило, активно не выявляются, т. к. нивелируются резервными возможностями организма. При проведении тестов с физической нагрузкой – кардиопульмональном нагрузочном тестировании (КПНТ) с газовым анализом у больных СОД может улучшиться раннее выявление функциональных вентиляционных и гемодинамических нарушений, что в комплексе с другими методами способствует своевременной диагностике и оптимизации выбора терапии [11].

Принципы проведения, интерпретация и диагностическое значение основных параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Нагрузочное тестирование с дополнительным измерением параметров газообмена является надежным диагностическим инструментом, который предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма здоровых и больных лиц [12].

Показаниями к проведению КПНТ являются оценка ТФН, функционального состояния пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, эффективности терапии; определение причин низкой переносимости физической нагрузки подбор программ реабилитации пациентов и тренировки спортсменов [13].

К основным противопоказаниям для проведения КПНТ относятся инфаркт миокарда в последние 5 дней, нестабильная стенокардия, неконтролируемая аритмия с клиническими проявлениями и / или гемодинамическими нарушениями, эндокардит, миокардит, перикардит, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тяжелый аортальный стеноз, неконтролируемая бронхиальная астма и выраженная дыхательная недостаточность [13, 14].

Оборудование и методика проведения кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Кардиопульмональный нагрузочный комплекс включает в себя газоанализатор, блок для проведения электрокардиографии (ЭКГ), компьютер, велоэргометр / тредмил. Для забора воздуха у обследуемого используется маска или загубник, соединенные специальными трубками с газоанализатором. С помощью газоанализатора измеряется легочная вентиляция, концентрации кислорода (O_2) и углекислого газа (CO_2). Вычисляется величина потребления кислорода и углекислого газа за 1 мин, непрерывно регистрируется ЭКГ. Измерения ведутся каждый дыхательный цикл и могут быть усреднены за 30 с или 1 мин [15].

В процессе тестирования у обследуемого может производиться забор капиллярной крови для определения концентрации лактата, парциального давления O_2 , CO_2 и других параметров. В современных комплексах предлагается использовать тредмил с изменением скорости бега и наклона дорожки или велоэргометр с электронным торможением. Велоэргометр предпочтителен у лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата и ожирением; он компактен, нагрузка подбирается более точно, во время теста наблюдается меньше помех и артефактов. Тредмил более физиологичен: бег — привычная форма упражнений, во время бега задействовано больше групп мышц, что обеспечивает большее потребление O_2 . Недостатками тредмила являются трудности точного подсчета внешней нагрузки на

человека во время исследования, в частности в связи с влиянием массы тела [12].

Важную роль при проведении КПНТ представляет выбор протокола исследования. Протоколы с постоянной нагрузкой направлены на изучение процессов адаптации у больных при выполнении нагрузки, эквивалентной таковой в повседневной деятельности; они могут использоваться для дифференциальной диагностики (например, одышки), разработки индивидуальных программ реабилитации и оценки эффективности лечения [14].

Протоколы с нарастающей интенсивностью нагрузки применяются для проведения максимального и субмаксимального нагрузочного тестирования с целью определения резервных возможностей организма и диагностики латентных нарушений. В зависимости от прироста мощности нагрузки выделяются следующие типы протоколов: ступенчатый нарастающий (каждые 2–5 мин нагрузка возрастает скачкообразно на заданную величину — ступень), равномерный (небольшая нагрузка по 5 Вт каждые 5–10–20 с — рамп-протокол) и экспоненциальный (нагрузка увеличивается пропорционально предыдущей ступени) [16, 17].

Каждый протокол включает 4 фазы (покой, разогрев, нагрузка, восстановление) и обеспечивает длительность тестирования до 8–12 мин. При меньшей продолжительности КПНТ объемы потребления O_2 носят нелинейный характер, что искажает интерпретацию результатов, при большей — возможно прекращение исследования из-за нарастания мышечной усталости пациента [12, 16, 17].

Критериями для прекращения нагрузочного тестирования служат приступ стенокардии или неясной боли в грудной клетке, ишемия или аритмия на ЭКГ, повышение систолического артериального давления (АД) > 250 мм рт. ст. или диастолического АД > 120 мм рт. ст., снижение АД > 20 мм рт. ст. от наибольшего значения в процессе выполнения тестирования, десатурация $O_2 < 80\%$, слабость, головокружение, нарушение сознания или признаки дыхательной недостаточности [14, 18].

Смертность пациентов во время физических нагрузок составляет ≤ 2 –5 случаев на 100 тыс. клинических испытаний. Риск медицинских осложнений связан с основным заболеванием и может быть сведен к минимуму путем постоянного медицинского наблюдения. Важным условием успешного проведения КПНТ является соблюдение критериев завершения тестирования, регулярного мониторинга жизненно важных показателей, готовность к немедленному проведению реанимационных мероприятий [14].

Основные показатели и расчетные величины кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Большинство показателей, регистрируемых при проведении КПНТ, являются отражением транспорта O_2 на отдельных звеньях дыхательной цепи и харак-

теризуют эффективность метаболизма, работу органов дыхания и сердечно-сосудистой системы в условиях физической нагрузки. Далее представлены основные параметры КПНТ для оценки физической работоспособности и диагностики функциональных нарушений.

Потребление кислорода (VO_2) — количество кислорода, потребляемого организмом каждую минуту; рассчитывается по минутной вентиляции и показателям окружающей среды (0°C), барометрическому давлению (101,3 кПа) в условиях нулевой влажности [12]. VO_2 имеет линейную зависимость с мощностью работы, но по мере предельного увеличения нагрузки происходит истощение резервов сердечно-легочной системы; тогда VO_2 прекращает свой рост, формируя плато на графике. Место формирования перехода VO_2 в зону плато соответствует истинному показателю максимального потребления кислорода ($VO_{2\max}$, мл / мин или мл / кг), который служит параметром оценки проделанной работы и резервных возможностей организма.

Дальнейший незначительный рост VO_2 после достижения $VO_{2\max}$ на плато непродолжителен, связан с анаэробным метаболизмом и теряет линейную зависимость с мощностью работы. $VO_{2\max}$ редко достигается у пациентов с сердечно-сосудистой и респираторной патологией, поэтому для описания физической работоспособности в клинических условиях чаще используется показатель пикового потребления кислорода ($VO_{2\text{peak}}$) [13].

Интерпретация нагрузочного тестирования среди лиц с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) может быть затруднена из-за отсутствия достижения пиковых значений VO_2 , в связи с чем предложен математически рассчитанный коэффициент эффективности поглощения O_2 (OUES), не зависящий от интенсивности нагрузки.

Регрессионная модель вычисления OUES базируется на показателях VO_2 и минутной вентиляции и подтверждена экспериментально: данные, рассчитанные на субмаксимальных значениях, не отличались от полученных максимальных показателей тестирования среди здоровых и больных с ХСН. Преимуществом OUES является возможность его использования при субмаксимальном нагрузочном тестировании, что может снизить риск осложнений, связанный с максимальной физической нагрузкой и исключить влияние мотивации со стороны обследуемого [19].

Максимальный дыхательный объем ($VT_{\max}$, л) — максимальный объем воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый за 1 дыхательный цикл. В покое $VT_{\max}$ в среднем составляет около 500 мл, но при нагрузке у молодых здоровых людей может увеличиваться в 3–5 раз, составляя 50–60 % жизненной емкости легких. Увеличение $VT_{\max}$ происходит преимущественно за счет резервного объема вдоха и в меньшей степени — резервного объема выдоха. В некоторых случаях при интенсивной работе и высокой потребности в вентиляции $VT_{\max}$ фактически уменьшается по мере увеличения частоты дыхательных движений [14].

Минутная вентиляция (VE , л / мин) — объем воздуха, который человек выдыхает каждую минуту при стандартных условиях по температуре тела (37°C) и окружающей среде (0°C), барометрическому давлению (101,3 кПа) и отсутствию влажности [12]. VE при низких и умеренных физических нагрузках возрастает за счет расширения дыхательных путей и повышения VT . С увеличением нагрузки рост VE происходит за счет частоты дыхательных движений. При максимальных нагрузках на VE приходится 60–70 % максимальной вентиляции легких, а оставшиеся 30–40 % составляют резерв дыхания (BR). Наличие этого резерва у здоровых лиц свидетельствует о том, что лимитирующим фактором физической работоспособности является ограничения сердечно-сосудистой, а не дыхательной системы. У пациентов с болезнями органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких) VE существенно снижен, следовательно, уменьшается и BR, который на пике нагрузки может полностью исчезнуть [13].

Дыхательные эквиваленты кислорода и углекислого газа. Для определения пороговых значений и дыхательной эффективности на основании VE используется дыхательный эквивалент для кислорода ($EQO_2 = VE / VO_2$) и углекислого газа ($EQCO_2$). EQO_2 отражает объем вдыхаемого воздуха, необходимого для поглощения 1 л O_2 . Аналогично рассчитывается $EQCO_2$. Снижение $EQCO_2 < 34$ при наступлении аэробно-анаэробного перехода указывает на развитие гипервентиляции [17, 18].

Вентиляционно-перфузионное отношение (VD / VT , где VD — физиологически «мертвое пространство»; VT — дыхательный объем) описывает эффективность газообмена, который зависит от характера дыхания и функции легких. Рассчитывается по уравнению Бора:

$$VD / VT = (PaCO_2 - PeCO_2) / PaCO_2,$$

где $PaCO_2$ — парциальное давление CO_2 в артериальной крови, $PeCO_2$ — парциальное давление CO_2 в выдыхаемом воздухе.

У здоровых лиц VD / VT в покое находится на уровне 0,3 и при нарастании нагрузки падает до 0,1–0,15. VD / VT может увеличиваться при различных заболеваниях и не является специфическим критерием, поэтому интерпретация проводится в комплексе с другими параметрами [14].

Аэробно-анаэробные пороги. Важным аспектом тестирования функционального состояния кардиореспираторной системы на фоне нагрузки является определение различных пороговых значений (начала и завершения аэробно-анаэробного метаболизма). Во время отдыха и упражнений с низкой интенсивностью для получения энергии организм расходует равное соотношение жиров и углеводов (белки играют незначительную роль). Метаболическое окисление жиров сопровождается выделением около 700 мл CO_2 и 1 000 мл O_2 , а частота респираторного обмена ($RER = CO_2 / VO_2$) составляет приблизительно 0,7. Расщепление углеводов приводит к образованию 1 000 мл CO_2 и 1 000 мл O_2 , RER

составляет около 1,0. В покое RER составляет следующие значения:

$$(0,70 \pm 1,0) / 2 = 0,85.$$

При повышенной физической нагрузке линейно возрастает энергетический запрос организма и потребление тканями O_2 . Повышение производительности сопровождается преобладанием распада углеводов и избыточным образованием CO_2 . Когда потребность в O_2 превышает его доставку, энергетический дефицит восполняется активацией анаэробного метаболизма. В мышцах накапливается молочная кислота, диссоциирующая на протоны водорода (H^+) и лактат, снижается pH крови с развитием лактатного ацидоза. Часть протонов H^+ взаимодействует с бикарбонатным буфером крови с образованием CO_2 и воды. Образовавшееся дополнительное количество CO_2 стимулирует дыхательные рецепторы и увеличивает VE, что при нарастании нагрузки приводит к гипервентиляции [14, 20].

Изменения метаболизма при КПНТ на графике отображаются в виде точек (пороговых значений) (см. рис. 1). «Пороги» — это переходные области, которые не отображаются как отдельные точки данных, а появляются как область перехода. В литературе используются двусмысленные термины и сокращения, что приводит к путанице и неправильной интерпретации.

В 2013 г. рабочей группой КПНТ (M.Westhoff) на основании патофизиологических процессов выделены по 2 дыхательных (VT_1 и VT_2) и метаболических (лактатные пороги LT_1 и LT_2) порога. Оба пороговых понятия отражают начало и конец аэроб-

но-анаэробного перехода. Пороги лактата определяют метаболические реакции, а дыхательные пороги — дыхательный ответ на метаболические изменения [20].

Обнаружить наступление лактатных порогов можно по уровню лактата (повышается) или стандартного бикарбоната (уменьшается) в крови, взятой во время КПНТ. Характерные изменения кинетики образования лактата и VO_2 позволяют рассчитать аэробно-анаэробный переход (рис. 1B). При определении LT_1 , LT_2 требуются дополнительное оборудование и персонал. Поэтому наиболее экономичным способом является определение VT_1 , VT_2 .

Дыхательные пороги рассчитываются компьютерной программой на основании изменения показателей газообмена и вентиляции. При анализе зависимости VCO_2 – VO_2 методом *V-slope* определяется VT_1 как изменение угла наклона, в котором образование CO_2 превышает потребление O_2 в условиях нормальной вентиляции (см. рис. 1A).

Дополнительными критериями служат изменения на графиках: $EQCO_2$ — уменьшение с последующим формированием плато (см. рис. 1D) и $PETCO_2$ — увеличение с последующим формированием плато в процессе нагрузки (см. рис. 1B). Уровень CO_2 и лактата в этот момент не достигает критических значений, и если не происходит увеличения нагрузки, этот избыток метаболизируется. Дальнейший рост лактата приводит к повышению CO_2 и гипервентиляции (основной критерий VT_2) (см. рис. 1A, B, D). Происходит пересечение $EQCO_2$ и EQO_2 от нагрузки с последующим доминированием EQO_2 (см. рис. 1D).

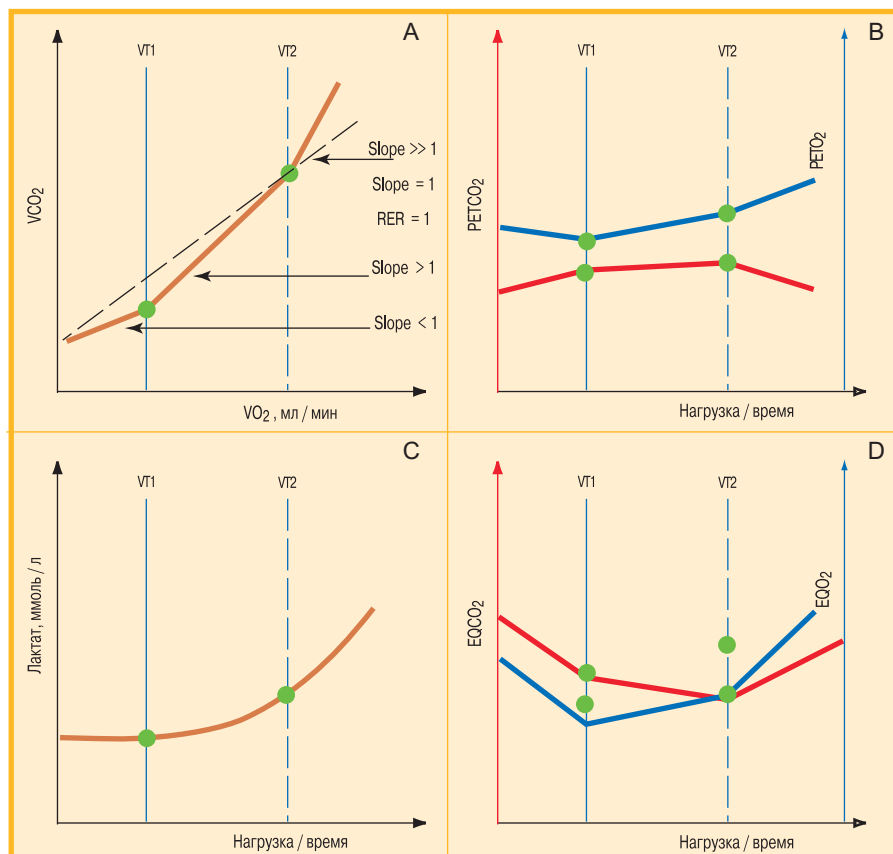


Рис. 1. Графики для определения пороговых значений

Примечание: LT_1 , LT_2 — пороги лактата; VT_1 , VT_2 — дыхательные пороги; VCO_2 — образование углекислого газа; VO_2 — потребление кислорода; RER — частота респираторного обмена; $EQCO_2$, EQO_2 — дыхательные эквиваленты углекислого газа и кислорода; $PETCO_2$, $PETCO_2$ — конечное экспираторное давление кислорода и углекислого газа.

Figure 1. Diagrams for determining threshold values

В этот момент показатель RER повышается и достигает $\geq 1,0$. Происходит систематическое увеличение PETO_2 , и снижение PETCO_2 (см. рис. 1С) [17, 20].

В норме $\dot{V}T_1$ появляется на уровне 40–60 % доз. $\dot{V}O_{2max}$, а $\dot{V}T_2$ – 70–80 %. На основании аэробно-анаэробных переходов для спортсменов составляются индивидуальные графики тренировочного процесса. В клинической медицине пороговые значения служат критериями ограничения работоспособности и используются для составления программ реабилитации пациентов.

Практическая значимость определения дыхательных порогов связана с оценкой физической работоспособности. Здоровые лица до наступления VT_1 могут выполнять работу длительное время (часами), т. к. она в меньшей степени ограничена внутренними процессам. Нагрузка, выполняемая между VT_1 – VT_2 , может продолжаться ≤ 1 ч вследствие нарастания мышечной усталости, а после наступления VT_2 длительность составляет несколь-

ко минут по причине выраженных изменений гомеостаза [15].

Интерпретация параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Оценка тестирования начинается с проверки достоверности результатов, критериями которой являются следующие: достижение плато $\dot{V}O_{2\max}$, ожидаемого $\dot{V}R_{\max\text{pred}}$ и VE, превышение $RER > 1,15$ и уровня лактата > 4 ммоль / л (рис. 2) [18].

Далее оценивается VO_{2max} по отношению к должным величинам и определяется степень физической работоспособности; снижение $VO_{2max} < 80 \%$ долж. или раннее наступление VT_1 на уровне $< 40 \%$ долж. Значение VO_{2max} указывает на снижение ТФН.

Для определения ограничивающих факторов необходимо продолжение анализа, т. к. причины, влияющие на $VO_{2\max}$, неспецифичны (болезни органов дыхания, нарушение транспорта O_2 , нейромы-

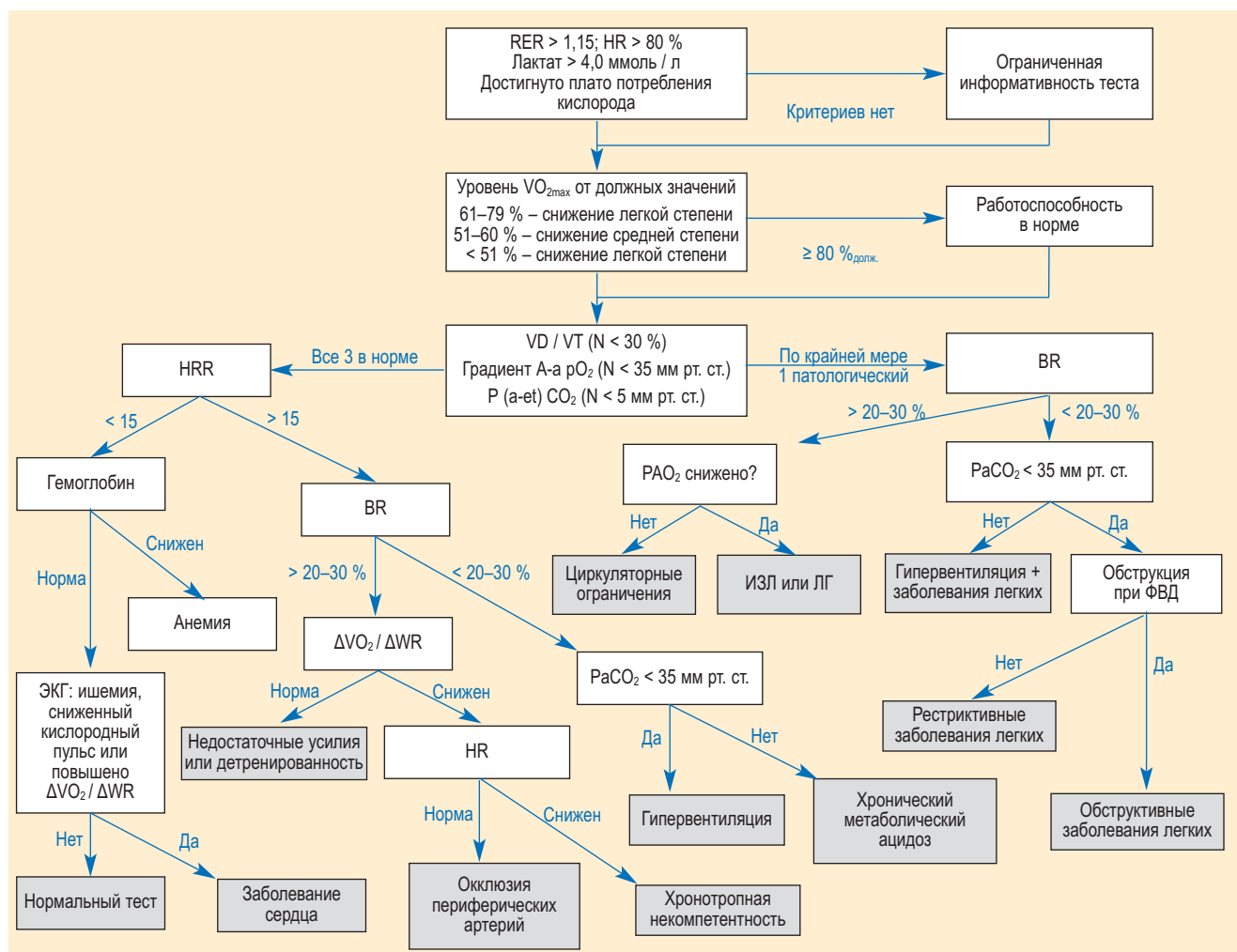


Рис. 2. Алгоритм интерпретации кардиопульмонального нагрузочного тестирования [18]

Примечание: RER – частота респираторного обмена; HR – частота сердечных сокращений; HRR – резерв частоты сердечных сокращений; $\text{VO}_2 \text{ max}$ – максимальное потребление кислорода; BR – дыхательный резерв; VD / VT – вентиляционно-перфузионное отношение; ЭКГ – электрокардиография; $\Delta\text{VO}_2 / \Delta\text{WR}$ – кислородная стоимость единицы работы (норма – $8,5\text{--}11,0 \text{ мл} / \text{мин} / \text{Вт}$); градиент A-a pO_2 – альвеолярно-артериальный градиент кислорода; PaO_2 , PaCO_2 – парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови; ЛГ – легочная гипертензия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких, ФВД – функция внешнего дыхания; ЭКГ – электрокардиография. Серым цветом выделены факторы, ограничивающие работоспособность.

Figure 2. An algorithm for interpretation of cardiopulmonary exercise testing [18]

Notes. Factors limiting the working capacity are in grey.

шечные заболевания, недостаточное усилие обследуемого и др.). Наиболее характерные изменения показателей КПНТ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и органов дыхания представлены в таблице [14, 18].

Диагностическая ценность кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом

В англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций, созданной Национальным центром биотехнологической информации *PubMed*, обнаружено 17 первоисточников (2010–2017), посвященных изучению параметров КПНТ у пациентов с саркоидозом.

В этих работах продемонстрированы надежность и универсальность КПНТ — метода, который позволяет получить ценную диагностическую и прогностическую информацию о функциональном состоянии легочно-сердечной системы, определить выбор и длительность медикаментозной терапии у больных саркоидозом.

Для пациентов с СОД характерно снижение работоспособности, выражающееся в уменьшении VO_{2peak} . Показано, что снижение $VO_{2peak} < 80\%$ долж. у пациентов с жалобами на одышку регистрируется в $> 70\%$ случаев независимо от тяжести заболевания и рентгенологической стадии. При СОД наблюдалось снижение VO_{2peak} на 20–30 %, которое коррелирует с показателями спирометрии и DL_{CO} . В то же время при изучении связи между VO_{2peak} и рентгенологическими стадиями при саркоидозе получены неоднозначные результаты, что, вероятно, связано с различиями числа обследуемых и критериями отбора пациентов. В ряде исследований зависимости между VO_{2peak} и изучаемыми характеристиками не установлено [1, 21, 22].

A. Miller et al. [23] при проведении КПНТ ($n = 21$) повышение вентиляционно-перфузионного отноше-

ния (VD / VT) на фоне нормальных показателей спирометрии и DL_{CO} (в покое) выявлено у 38 % больных СОД, что, вероятно, связано с недостаточной перфузией верхних отделов легких, которые чаще поражаются при СОД. В состоянии покоя верхние отделы легких вносят незначительный вклад в процесс дыхания, но при физической нагрузке происходит увеличение их вентиляции. Недостаточная перфузия верхних долей легких при физической нагрузке ведет к ухудшению газообмена и увеличению «мертвого пространства» легких, поэтому изменение VD / VT на пике нагрузки у пациентов с СОД может служить ранним критерием вентиляционно-перфузионных нарушений [23, 25].

A.A. Alshimemeri et al. [24] КПНТ с оценкой VO_{2max} (%), HR_{max} , VT_{max} (л), VT / IC_{rest} (%), где IC_{rest} — емкость вдоха в покое, и VD / VT_{max} проводилось у пациентов с СОД ($n = 10$; возраст — $43,0 \pm 4,8$ года) и здоровых лиц ($n = 9$; возраст — $47,0 \pm 4,5$ года). Предтестовые показатели ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ФЖЕЛ, общая емкость легких, емкость вдоха, DL_{CO}) при СОД не отличались от группы здоровых добровольцев. Статистически значимые различия между группами обследованных выявлены только для VT_{max} / IC_{rest} ($p = 0,05$). У больных СОД этот показатель составил $32,8 \pm 3,7$, а в контроле — $23,8 \pm 1,8$. Кроме того, отмечена тенденция к повышению VD / VT при СОД — $15 \pm 2,8\%$ по сравнению с группой здоровых лиц — $9,8 \pm 1,0\%$ ($p = 0,16$), что свидетельствует об увеличении «мертвого пространства» легких.

В представленной работе впервые рассматривается связь VT_{max} и IC у пациентов с СОД. У здоровых лиц VT_{max} не может превышать IC , т. к. во время нагрузки используется только часть показателя IC по отношению к VT_{max} . Соответственно VT_{max} при нагрузке должен быть обязательно меньше, чем IC_{rest} (%). Таким образом, увеличение VT_{max} / IC_{rest} у лиц с СОД может служить ранним прогностическим критерием снижения способности легких удерживать

Таблица
Изменения параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования при различных состояниях [18]

Table
Change in cardiopulmonary exercise testing variables in different diseases [18]

Параметры КПНТ	ХСН	ХОБЛ	ИЗЛ	ЛГ	Детренированность
VO_{2max}	↓	↓	↓	↓	↓
VT_1, VT_2	↓	В / Н	↓	↓	↓ / ↔
HR_{max}	В	↓ / ↔	↓	↓ / ↔	↓ / ↔
HRR	В	↑ / ↔	↑	↑ / ↔	↑ / ↔
VO_2 / HR	↓	↓ / ↔	↓ / ↔	↓	↓
BR	↑ / ↔	↓	↓ / ↔	↔	↔
$PaCO_2$	↔	В	↓	↓	↔
Градиент A–a pO_2	↔	В	↑	↑	↔
VD / VT	↔	↑	↑	↑	↔

Примечание: VO_{2max} — максимальное потребление кислорода; VT_1, VT_2 — дыхательные пороги; HR_{max} — максимальная частота сердечных сокращений; HRR — резерв частоты сердечных сокращений; VO_2 / HR — кислородный пульс; BR — дыхательный резерв; $PaCO_2$ — парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови; градиент A–a pO_2 — альвеолярно-артериальная разница по кислороду; VD / VT — вентиляционно-перфузионное отношение; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких; ЛГ — легочная гипертензия; В — вариательно; Н — не определяется.

живать воздух после выдоха по сравнению с общим объемом воздуха. В то же время способность к снижению выполнения физической нагрузки у больных СОД может быть связана с детренированностью или мышечной слабостью.

При анализе результатов КПНТ у пациентов с СОД I–IV стадии ($n = 157$; возраст — $46,7 \pm 10,8$ года) с одышкой выявлены снижение VO_{2peak} на 73 % и зависимость VO_{2peak} с показателями предтестовой спирографии и DL_{CO} в покое [22]. У лиц с СОД установлена линейная корреляция между VO_{2peak} и HR_{peak} , а также негативная зависимость уровня VO_{2peak} и EQO_2 в момент наступления VT_1 . Снижение HR_{peak} при СОД I–III стадий свидетельствует о преобладании влияния на ограничение физической работоспособности гемодинамических механизмов на фоне минимальных расстройств вентиляции. Отмечено также, что неадекватная динамика HR_{peak} на нагрузку может быть связана с нарушениями проводящей системы сердца (синдром слабости синусового узла, нарушение атриовентрикулярной проводимости), особенно уязвимой к саркоидным гранулемам, а развитие гипервентиляции (повышение EQO_2 на уровне наступления VT_1) — со снижением эффективности газообмена на фоне изменений вентиляционно-перфузионного соотношения.

У пациентов с IV стадией СОД ведущим фактором снижения VO_{2peak} явилось непосредственное нарушение газообмена (увеличение VD / VT было следствием утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны и уменьшения общего числа легочных капилляров) и снижение вентиляции (уменьшение BR во время тестирования). Вероятно, увеличение «мертвого пространства» связано с развитием вторичной легочной гипертензии.

В проспективном исследовании у некурящих лиц с СОД ($n = 42$ (22 женщины); медиана возраста — 46,5 года; системные ГКС получали 26 пациентов) по данным 5-летнего наблюдения изучались диагностические возможности КПНТ в прогнозировании снижения легочной функции [25]. В динамике у больных СОД существенно снизились показатели легочной функции — ФЖЕЛ (исходно — 95,5 (82–105) %; через 5 лет — 87,5 (58–103) %) и DL_{CO} (93,5 (79–103) %; 84,5 (44–102) %) соответственно; $p < 0,0001$).

Согласно корреляционному анализу обнаружены значимые ассоциации между VO_{2peak} и ФЖЕЛ ($r = 0,764$; $p < 0,0001$), VO_{2peak} и DL_{CO} ($r = 0,803$; $p < 0,0001$), BR_{max} и ФЖЕЛ ($r = -0,813$; $p < 0,0001$), BR_{max} и DL_{CO} ($r = 0,685$; $p < 0,0001$), альвеолярно-артериальным градиентом давления O_2 ($P(A-a) O_2$) и ФЖЕЛ ($r = -0,781$; $p < 0,0001$), $P(A-a) O_2$ и DL_{CO} ($r = 0,765$; $p < 0,0001$).

По данным регрессионного анализа сделан вывод о том, что наиболее значимыми независимыми предикторами снижения легочной функции (≤ 10 %) являются 2 параметра КПНТ — повышение $P(A-a) O_2 \geq 22$ мм рт. ст. и снижение $BR \leq 40$ %.

Таким образом, мониторинг показателей ФВД и дополнительно — параметров КПНТ у пациентов

с СОД позволяет на ранних сроках заболевания выделить группу больных с быстрым снижением легочной функции и неблагоприятным прогнозом, у которых требуется пролонгированная терапия системными глюкокортикостероидами [25].

В одной из последних работ, посвященных рассматриваемой проблеме, проведено сравнительное изучение ТФН у пациентов с СОД ($n = 39$) в зависимости от продолжительности заболевания [26]. Установлено, что возраст больных СОД отрицательно коррелировал с HR_{max} , VO_{2peak} , анаэробным порогом, частотой дыхания, минутной вентиляцией и метаболическим эквивалентом при пиковых нагрузках. Кроме того, зарегистрированы негативные связи между VO_2 / HR на пике нагрузки и терапией системными глюкокортикостероидами. У лиц с более длительным стажем СОД отмечены более выраженные изменения параметров КПНТ по сравнению с коротким анамнезом болезни.

Для выявления бронхиальной гиперреактивности у пациентов с СОД может быть использован тест с физической нагрузкой. У здоровых лиц во время физической нагрузки происходит бронходилатация и усиление перфузии легких; при гиперреактивности КПНТ может спровоцировать бронхоспазм, который развивается в течение 5–15 мин после прекращения (реже — во время) нагрузки. В патогенезе развития бронхоспазма важная роль отводится дегидратации стенки бронхов с развитием гиперосмолярности, что стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов. Тестирование считается положительным, если зафиксировано снижение $ОФВ_1 > 10$ % в постнагрузочный период от исходного значения. Тест имеет небольшую чувствительность (7–16 % положительных тестов), но высокую специфичность — 80–98 % [27].

КПНТ может служить дополнительным методом в диагностике саркоидоза сердца. При сравнительном анализе результатов КПНТ у пациентов с саркоидозом сердца ($n = 11$) и без поражения сердца ($n = 27$) выявлено существенное снижение показателя $OUES$ в случае саркоидоза сердца — $59,3 \pm 19,1$ % vs $88,0 \pm 15,4$ % в контроле ($p < 0,0001$). Выделено снижение $OUES$ в качестве независимого предиктора и дополнительного диагностического критерия саркоидоза сердца [28].

Для повышения качества жизни и работоспособности пациентов с СОД успешно используются программы физической реабилитации. Показано, что у больных СОД ($n = 49$) уже через 3 мес. на фоне физической реабилитации достоверно повысился уровень работоспособности по результатам мониторинга VO_{2max} (увеличение с $25,4 \pm 4,9$ до $27,7 \pm 5,5$ мл / мин ($p = 0,043$)) и снизился показатель оценки усталости по шкале FAS (исходно $29,8 \pm 8,1$; в динамике — $25,6 \pm 7,5$ ($p = 0,009$) по сравнению с контролем ($n = 41$)). Представленные данные указывают на возможность применения КПНТ при физической реабилитации пациентов с СОД (составление индивидуальных тренировочных программ, оценка эффективности терапии и реабилитации) [29].

Заключение

Таким образом, КПНТ является методом, с помощью которого устанавливаются факт и степень нарушения физической работоспособности, уточняется наиболее значимый механизм ее ограничения. КПНТ обладает немалым диагностическим потенциалом при ранней диагностике функциональных респираторных и гемодинамических нарушений, выборе и оценке эффективности медикаментозной терапии и реабилитации, а также прогнозе саркоидоза. Полученная при проведении нагрузочного тестирования информация превосходит по объему обычные методы исследования в покое, однако недостаточно накопленный опыт применения КПНТ у лиц с саркоидозом ограничивает его широкое применение в повседневной клинической практике, однако при этом, несомненно, требуется дальнейшее изучение применения указанного метода.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз. Федеральные клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>
- Cozier Y.C. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur. Resp. J.* 2016; 48 (6): 1545–1548. DOI: 10.1183/13993003.01819-2016.
- Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
- Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 5 (10): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
- Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Болдина М.В. и др. Клинические проявления, аспекты диагностики и лечения саркоидоза легких в условиях Нижнего Новгорода. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (4): 44–51. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).44-51.
- Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практическая медицина.* 2011; 3 (51): 58–62.
- Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И. и др. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (3): 48–52. DOI: 10.17116/terarkh201587348-52.
- Савушкина О.И., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентиляционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре. *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 82–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85.
- Akkoca Ö., Celik G., Ulger F. et al. Exercise capacity in sarcoidosis. Study of 29 patients. *Med. Clin. (Barc.).* 2005; 124 (18): 686–689. DOI: 10.1157/13075090.
- Постникова Л.Б., Костров В.А., Доровской И.А. и др. Возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы у здоровых лиц. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8 (1): 35–42.
- Кербилов О.Б., Аверьянов А.В., Борская Е.Н. и др. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике. *Клиническая практика.* 2012; (2): 58–70.
- Ярцев С.С. Основы функциональной диагностики внешнего дыхания. Эргоспирометрия: практическое руководство для врачей. М.: РУДН; 2015.
- ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 211. DOI: 10.1164/rccm.167.2.211.
- Иванов С.В., Изачик Ю.А., Иванов С.С. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в оценке сердечно-сосудистой системы. *Функциональная диагностика.* 2008; (1): 3–10.
- Тавровская Т.В. Велоэргометрия. СПб: ИНКАРТ; 2007.
- Кропотов С.П., Кабанов М.В., Мордовин И.С. и др. Нагрузочные протоколы при тестировании физической работоспособности методом спироэргометрии. *Биотехносфера.* 2014; 3132 (1-2): 12–17.
- Rassouli F., Thurnheer R. Spiroergometrie – indikation, durchführung und interpretation. *Swiss Medical Forum.* 2015; 15 (14-15): 315–321. DOI: 10.4414/smfm.2015.02227.
- Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. *Congest Heart Fail.* 2000; 6 (5): 256–258. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2000.80164.x.
- Westhoff M., Rühle K.H., Greiwing A. et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-) Schwellen. *Dtsch. Med. Wochenschrift.* 2013; 138 (6): 275–280. DOI: 10.1055/s-0032-1332843.
- Lopes A.J., Menezes S.L., Dias C.M. et al. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Lung.* 2011; 189 (5): 425–431. DOI: 10.1007/s00408-011-9316-1.
- Wallaert B., Talleu C., Wemeau-Stervinou L. et al. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration.* 2011; 82 (6): 501–508. DOI: 10.1159/000330050.
- Miller A., Brown L.K., Sloane M.F. et al. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest.* 1995; 107 (2): 323–329. DOI: 10.1378/chest.107.2.323.
- Alshimemeri A.A., Itani M., Al-Jahdali H. Respiratory patterns throughout incremental exercise in individuals with sarcoidosis. *Inn. J. Med. Health Sci.* 2013; 3 (4): 149–152.
- Lopes A.J., Menezes S.L.S., Dias C.M. et al. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012; 45 (3): 256–263. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500018.
- Błaut-Jurkowska J., Knap K., Kaźnica-Wiatr M. et al. [Exercise capacity in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2017; 43 (254): 61–65 (in Polish).
- Савушкина О.И., Черняк А.В. Диагностика бронхиальной гиперреактивности (бронхоспазма) с помощью

теста с физической нагрузкой. *Практическая пульмонология*. 2016; (1): 50–54.

28. Ammenwerth W., Henrik W., Klemens M.A. et al. Reduced oxygen uptake efficiency slope in patients with cardiac sarcoidosis. *PloS One*. 2014; 9 (7): e102333. DOI: 10.1371/journal.pone.0102333.
 29. Strookappe B., Swigris J., De Vries J. et al. Benefits of physical training in sarcoidosis. *Lung*. 2015; 193 (5): 701–708. DOI: 10.1007/s00408-015-9784-9.
- Поступила 14.03.18
- ## References
1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Sarcoidosis. Federal Clinical Guidelines. Moscow, Russian Respiratory Society; 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian).
 2. Cozier Y.C. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur. Resp. J.* 2016; 48 (6): 1545–1548. DOI: 10.1183/13993003.01819-2016.
 3. Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
 4. Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
 5. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in Russian Federation. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 5 (10): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73 (in Russian).
 6. Postnikova L.B., Gudim A.L., Boldina M.V. et al. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis at Nizhniy Novgorod. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (4): 44–51. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).44-51 (in Russian).
 7. Baranova O.P., Il'kovich M.M., Speranskaya A.A. Challenge in diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 3 (51): 58–62 (in Russian).
 8. Vizel' I.Yu., Vizel' A.A., Shaymuratov R.I. et al. Radiological, laboratory and functional parallels in intrathoracic sarcoidosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (3): 48–52. DOI: 10.17116/terarkh201587348-52 (in Russian).
 9. Savushkina O.I., Antipushina D.N., Zaytsev A.A. A role of complex testing of respiratory function for diagnosing ventilation and diffusion abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis in a multi-profile military hospital. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 82–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85 (in Russian).
 10. Akkoca Ö., Celik G., Ulger F. et al. Exercise capacity in sarcoidosis. Study of 29 patients. *Med. Clin. (Barc.)*. 2005; 124 (18): 686–689. DOI: 10.1157/13075090.
 11. Postnikova L.B., Kostrov V.A., Dorovskoy I.A. et al. A role of cardiopulmonary exercise testing for evaluation of physical capacity and respiratory function in healthy subjects. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (1): 35–42 (in Russian).
 12. Kerbikov O.B., Aver'yanov A.V., Borskaya E.N. et al. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice. *Klinicheskaya praktika*. 2012; (2): 58–70 (in Russian).
 13. Yartsev S.S. Basic Lung Functional Testing. Ergospirometry: A practical handbook. Moscow: RUDN; 2015 (in Russian).
 14. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 211. DOI: 10.1164/rccm.167.2.211.
 15. Ivanov S.V., Izachik Yu.A., Ivanov S.S. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of cardiovascular system. *Funktsional'naya diagnostika*. 2008; (1): 3–10 (in Russian).
 16. Tavrovskaya T.V. Bicycle Ergometry. Saint-Petersburg: INKART; 2007 (in Russian).
 17. Kropotov S.P., Kabanov M.V., Mordovin I.S. et al. Protocols of exercise testing using ergospirometry. *Biotekhno-sfera*. 2014; 3132 (1-2): 12–17 (in Russian).
 18. Rassouli F., Thurnheer R. Spiroergometrie – indikation, durchführung und interpretation. *Swiss Medical Forum*. 2015; 15 (14-15): 315–321. DOI: 10.4414/smfm.2015.02227.
 19. Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. *Congest Heart Fail.* 2000; 6 (5): 256–258. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2000.80164.x.
 20. Westhoff M., Rühle K.H., Greiwing A. et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-) Schwellen. *Dtsch. Med. Wochenschrift*. 2013; 138 (6): 275–280. DOI: 10.1055/s-0032-1332843.
 21. Lopes A.J., Menezes S.L., Dias C.M. et al. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Lung*. 2011; 189 (5): 425–431. DOI: 10.1007/s00408-011-9316-1.
 22. Wallaert B., Talleu C., Wemeau-Stervinou L. et al. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration*. 2011; 82 (6): 501–508. DOI: 10.1159/000330050.
 23. Miller A., Brown L.K., Sloane M.F. et al. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest*. 1995; 107 (2): 323–329. DOI: 10.1378/chest.107.2.323.
 24. Alshimemeri A.A., Itani M., Al-Jahdali H. Respiratory patterns throughout incremental exercise in individuals with sarcoidosis. *Inn. J. Med. Health Sci.* 2013; 3 (4): 149–152.
 25. Lopes A.J., Menezes S.L.S., Dias C.M. et al. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012; 45 (3): 256–263. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500018.
 26. Błaut-Jurkowska J., Knap K., Kaźnica-Wiatr M. et al. [Exercise capacity in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 43 (254): 61–65 (in Polish).
 27. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Detection of bronchial hyperreactivity (bronchospasm) using physical exercise test. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (1): 50–54 (in Russian).
 28. Ammenwerth W., Henrik W., Klemens M.A. et al. Reduced oxygen uptake efficiency slope in patients with cardiac sarcoidosis. *PloS One*. 2014; 9 (7): e102333. DOI: 10.1371/journal.pone.0102333.
 29. Strookappe B., Swigris J., De Vries J. et al. Benefits of physical training in sarcoidosis. *Lung*. 2015; 193 (5): 701–708. DOI: 10.1007/s00408-015-9784-9.

Received March 14, 2018