

УДК 616.2-002.182-06:616.131-008.331.1
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-36-44>

Статистическое моделирование для определения типа течения саркоидоза органов дыхания и параметров, ассоциированных с поражением сердца, как способ стратификации риска развития легочной гипертензии

Калачева Т.П.¹, Денисова О.А.¹, Бразовская Н.Г.¹, Федосенко С.В.¹, Карнаушкина М.А.², Останко В.Л.¹, Чернявская Г.М.¹, Калюжина Е.В.¹, Черногорюк Г.Э.¹, Пальчикова И.А.³, Романов Д.С.¹, Пурлик И.Л.¹, Кулумаева К.А.¹, Калюжин В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (РУДН)
Россия, 117198, г. Москва, Миклухо-Маклая, 6

³ Томская областная клиническая больница (ТОКБ)
Россия, 634063, г. Томск, И. Черных, 96

РЕЗЮМЕ

Цель. С помощью методов статистического моделирования разработать оптимальную модель прогнозирования типа течения саркоидоза органов дыхания (СОД), основанную на выявлении и определении признаков (анамнестических, клинико-лабораторных, данных инструментального обследования и других), ассоциированных с тяжестью течения заболевания и последующей стратификацией долгосрочного риска развития легочной гипертензии (ЛГ).

Материалы и методы. В 12-летнее наблюдательное когортное сравнительное исследование включено 298 больных СОД обоюбого пола. Проанализировано более 200 различных параметров обследования пациентов. Модели построены методами логистической регрессии и линейного дискриминантного анализа. Качество моделей оценивалось с помощью построения матрицы классификации и расчета чувствительности и специфичности, а также построения и расчета площади под ROC-кривой.

Результаты. Разработаны оптимальные классификационные модели прогнозирования типа течения СОД, построенные с применением разных методов статистического моделирования. Модели продемонстрировали, что ряд характеристик, включая параметры эхокардиографического обследования пациентов (в том числе показатели, позволяющие косвенно диагностировать ЛГ), имеют связь с типом течения заболевания. Совокупность характеристик, ассоциированных с типом течения саркоидоза, позволит прогнозировать тип течения СОД уже при подтверждении диагноза (индивидуальный прогноз), а также тактику ведения пациентов с данной патологией (наблюдательная или требующая назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии).

Заключение. Подобная комплексная модель прогнозирования типа течения заболевания у больных некардиологического профиля (СОД) имеет важное значение в отношении стратификации риска развития ЛГ для пациентов с неблагоприятным типом течения саркоидоза. Дальнейший анализ выделенных при построении моделей признаков может помочь клиницистам в реальной клинической практике способствовать более точному прогнозированию типа течения СОД.

Ключевые слова: легочная гипертензия, саркоидоз органов дыхания, трансторакальная эхокардиография, прогнозирование легочной гипертензии

✉ Калачева Татьяна Петровна, tatyana-kalachyova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие нормам и принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (заключение № 5045 от 28.11.2006).

Для цитирования: Калачева Т.П., Денисова О.А., Бразовская Н.Г., Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Останко В.Л., Чернявская Г.М., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Пальчикова И.А., Романов Д.С., Пурлик И.Л., Кулумаева К.А., Калюжин В.В. Статистическое моделирование для определения типа течения саркоидоза органов дыхания и параметров, ассоциированных с поражением сердца, как способ стратификации риска развития легочной гипертензии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):36–44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-36-44>.

Statistical modeling to determine severity of respiratory sarcoidosis and parameters associated with cardiac sarcoidosis: as a way to stratify the risk of developing pulmonary hypertension

Kalacheva T.P.¹, Denisova O.A.¹, Brazovskaya N.G.¹, Fedosenko S.V.¹, Karnaushkina M.A.², Ostanko V.L.¹, Chernyavskaya G.M.¹, Kalyuzhina E.V.¹, Chernogoryuk G.E.¹, Palchikova I.A.³, Romanov D.S.¹, Purlik I.L.¹, Kulumaeva K.A.¹, Kalyuzhin V.V.¹

¹ Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University (RUDN University)

6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

³ Tomsk Regional Clinical Hospital

96, I. Chernykh Str., Tomsk, 634063, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. Using statistical modeling techniques, we aim to develop a model that optimizes the prediction of severity of sarcoidosis that affects the respiratory system (SRS) based on the identification and determination of signs (anamnesic, clinical, laboratory, instrumental examination data, etc.) associated with disease severity and subsequent stratification of the long-term risk for pulmonary hypertension (PH) development.

Materials and methods. The 12-year observational cohort comparative study included 298 participants, both male and female, who had SRS. More than 200 different patient examination parameters were analyzed. The models were built using logistic regression and linear discriminant analysis. The quality of the models was assessed by constructing a classification matrix, calculating sensitivity and specificity as well as calculating the area under ROC curve.

Results. As a result of the study, optimal classification models were developed for predicting SRS severity, constructed using various methods of statistical modelling. The models demonstrated that several characteristics, including parameters of echocardiography examination of patients (including indicators that allow for indirect diagnosis of PH), are associated with disease severity. A set of characteristics associated with particular sarcoidosis severity will allow prediction of it upon confirmation of diagnosis (individual prognosis), as well as patient management (observation or requiring the prescription of pathogenetic immunosuppressive therapy).

Conclusion. Such a complex model for predicting disease severity in patients with a non-cardiac profile (SRS) is of great importance for risk stratification in terms of PH development in patients with severe sarcoidosis. Further analysis of the features identified during model construction can help clinicians to contribute to more accurate predictions of SRS severity in real-world clinical practice.

Keywords: pulmonary hypertension, respiratory sarcoidosis, transthoracic echocardiography, prognosis of pulmonary hypertension

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of SibMed (Protocol No. 5045 of 28.11.2006).

For citation: Kalacheva T.P., Denisova O.A., Brazovskaya N.G., Fedosenko S.V., Karnaukhina M.A., Ostanko V.L., Chernyavskaya G.M., Kalyuzhina E.V., Chernogoryuk G.E., Palchikova I.A., Romanov D.S., Purlik I.L., Kulumaeva K.A., Kalyuzhin V.V. Statistical modeling to determine severity of respiratory sarcoidosis and parameters associated with cardiac sarcoidosis: as a way to stratify the risk of developing pulmonary hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):36–44. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-36-44>

ВВЕДЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое осложняет течение многих респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Проблема прогнозирования течения ЛГ при разных нозологиях на разных стадиях выявления заболевания стоит достаточно остро, особенно с использованием доступных практическому врачу клинических, лабораторных, инструментальных критериев [2–4].

Легочная гипертензия при саркоидозе органов дыхания (СОД) относится к V клинической группе в соответствии с клинической классификацией ЛГ (2020 г.), включающей неясные и (или) многофакторные механизмы заболевания, а также ЛГ, развившейся на фоне системных и метаболических нарушений. При этом ЛГ при саркоидозе наряду с вовлечением паренхимы легких может быть также обусловлена как поражением сердца (патологией левых камер), так и гранулематозной артериопатией [2].

Метод катетеризации правых отделов сердца (КПОС) остается обязательной составляющей в определении давления в легочной артерии (ЛА) и золотым стандартом диагностики ЛГ. Диагноз ЛГ выставляется в случае регистрации среднего давления в ЛА (ДЛА_{ср.}) более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [2, 5]. Одними из основных показаний для проведения КПОС чаще всего являются оценка гемодинамики, а также диагностика ЛГ. Несмотря на то, что процедура КПОС относится к малоинвазивным методикам, требующим тщательного медицинского контроля для обеспечения безопасности пациента, ее применение ограничено в рутинной клинической практике.

К таким ограничениям можно отнести: наличие специального оборудования и специализированных отделений в медицинском учреждении, а также обя-

зательная госпитализация пациента за 4–6 ч до проведения катетеризации сердца; низкая доступность исследования вследствие недостатка квалифицированных кадров в области интервенционной кардиологии, владеющих определенными навыками проведения исследования; инвазивные риски и развитие ряда потенциальных осложнений (риск инфекции в месте введения катетера, кровотечения и др.); несогласие пациента на проведение инвазивной методики и др. Оспаривается применение КПОС при динамическом наблюдении пациентов с ЛГ [2, 4–6].

В этой связи достойной альтернативой КПОС является трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), доплерографические методики которой сегодня вносят наиболее значимый вклад в оценку ЛГ. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ по ЛГ, опубликованным в 2020 г., ЭхоКГ – это единственный широкодоступный неинвазивный метод, с помощью которого возможно оценить давление в ЛА у пациентов с подозрением на ЛГ [2]. Всем больным с риском развития ЛГ должно проводиться тщательное обследование с применением ЭхоКГ, преимуществом которого является неинвазивная оценка внутрисердечной гемодинамики, а также расчет давления в камерах сердца и в ЛА в режиме реального времени [4–7]. Эхокардиография позволяет оценить не только уровень систолического давления в ЛА, но и получить важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода диагностики можно исключить поражения клапанного аппарата сердца, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ [4, 8].

Прогнозирование продолжительности жизни больного с ЛГ по-прежнему остается сложным вопросом, поскольку заболевание может прогрессировать как очень быстро, приводя к внезапному ухудшению состояния и смерти, так и медленно – на протяжении

нескольких лет. Можно отметить лишь, что обычно продолжительность жизни пациента зависит от типа ЛГ и причины ее возникновения [9–11].

Саркоидоз – многофакторное хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии с иммунным компонентом. С учетом отсутствия специфических клинических проявлений этой патологии его диагностика вызывает значительные затруднения [12]. Характерной особенностью является формирование гранулем без казеозного распада, поражающих практически все органы, вызывающих нарушения его функции и изменяющих структуру ткани [11–13].

Ежегодно увеличивается количество случаев саркоидоза с неблагоприятным течением и формированием осложнений. В зависимости от типа течения СОД выбирается определенная стратегия лечения. При благоприятном типе медикаментозное лечение не требуется, а при неблагоприятном течении необходимо назначение системных глюкокортикостероидов (СГКС) и цитостатиков. Степень активности данной патологии может быть различной и зависит как от выраженности общевоспалительных симптомов, так и от числа органов, вовлеченных в патологический процесс, и степени их структурно-функциональных нарушений [14–16].

В связи с важностью прогнозирования тяжести патологического процесса перспективным направлением является проведение анализа полученных клинико-лабораторных параметров, данных инструментального обследования пациентов и выделение признаков, напрямую влияющих на течение саркоидоза [16]. Как правило, ЛГ, ассоциированная с саркоидозом, связана с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на то, что наиболее часто она встречается у больных с тяжелыми стадиями саркоидоза, иногда может развиваться в случае отсутствия поражения легочной паренхимы. Среди пациентов с терминальной стадией саркоидоза, ожидающих трансплантацию легких, ЛГ встречается приблизительно в 75% случаев, что свидетельствует о высокой смертности. Легочная гипертензия может быть ранним проявлением саркоидоза и у пациентов без показаний к трансплантации. Именно этим обусловлен значимый интерес к данной междисциплинарной проблеме формирования ЛГ, ассоциированной с летальностью при СОД [17, 18].

Целью работы явилась разработка оптимальных классификационных моделей прогнозирования типа течения СОД, основанных на выявлении и определении признаков (анамнестических, клинико-лабораторных, данных инструментального обследования и других), ассоциированных с тяжестью течения сар-

коидоза и последующей стратификацией риска развития ЛГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в период с 2007 по 2019 г. на базе ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». При обследовании пациентов на базе пульмонологического стационара и в амбулаторных условиях кабинета саркоидоза консультативно-диагностической поликлиники анализу подвергнуты 298 случаев саркоидоза в возрасте от 19 до 74 лет, 107 (35,9%) мужчин и 191 (64,1%) женщина. Данные ЭхоКГ на момент установления диагноза были доступны у 145 пациентов.

Средний возраст дебюта СОД составил 42 (34; 52) года. Средняя продолжительность заболевания саркоидозом на момент включения в исследование составила $5,6 \pm 0,2$ лет, при этом самый длительный анамнез болезни у пациента – 30 лет. Диагноз саркоидоза установлен в соответствии с критериями консенсуса Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (1999 г.) подтвержден морфологически и (или) при наличии типичной клинико-рентгенологической картины, при условии исключения других заболеваний со схожими проявлениями [19].

По результатам оценки особенностей долгосрочного течения саркоидоза сформированы две группы пациентов: 1-я группа – 163 пациента с благоприятным типом течения саркоидоза; 2-я группа – 135 пациентов с неблагоприятным типом течения саркоидоза. Благоприятный тип течения саркоидоза определялся при наличии самопроизвольного регресса заболевания, в том числе спонтанного, без применения СГКС или на фоне случайного непродолжительного назначения небольших доз СГКС, при отсутствии рецидивов заболевания, похудения и генерализованных форм саркоидоза. Неблагоприятный тип течения саркоидоза – при наличии прогрессирования и рецидивов заболевания, генерализованных форм саркоидоза [4, 7, 8]. При описании характера течения заболевания использовались такие понятия, как активная фаза (прогрессирование), фаза регрессии (спонтанная или под влиянием лечения) и фаза стабилизации (стационарная), представленные в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению саркоидоза 2022 г. [4].

В работе проанализировано более 200 различных параметров и характеристик, полученных в результате обследования пациентов. Так, у всех больных СОД проведен анализ жалоб, анамнестических данных, осуществлена динамическая оценка лабораторных показателей (общий и биохимический анализ

крови, общий анализ мочи, результаты «Диаскин» теста), данных функциональных и инструментальных методов исследования (спирометрия, рентгенография и компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки и легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ), наличия поражения саркоидозом внутренних органов. Подтверждение диагноза «саркоидоз» выполнено с помощью гистологического исследования биоптатов из пораженного очага в легких и (или) внутригрудных лимфоузлов.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы RStudio v. 4.3.1 и пакета прикладных программ Statistica 13.3. Описательная статистика количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, представлена в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей $Me (Q_1; Q_3)$. Сравнение межгрупповых различий выполнено с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Математическая модель прогнозирования строилась с использованием метода логистической регрессии с пошаговым включением. Качество модели оценивалось с помощью построения матрицы классификации и расчета чувствительности и специфичности, а также построения и расчета площади под ROC-кривой [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди большого многообразия вариантов течения саркоидоза сочетание изменений в легких с патологией сердечно-сосудистой системы по-прежнему остается сложной проблемой ведения данной группы пациентов ввиду неблагоприятного прогноза, а также сложностей, возникающих на этапе диагностики заболевания [13, 14]. В настоящее время диагностика саркоидоза представляет определенные трудности, поскольку этиология, патогенез и факторы риска развития самого заболевания до конца не ясны [15, 16]. Существуют различные мнения о зависимости частоты выявления ЛГ от стадии саркоидоза и активности патологического процесса [8, 15]. Прижизненная диагностика саркоидоза сердца довольно сложна в связи с невысокой специфичностью клинических признаков и низкой (20–30%) чувствительностью результатов эндомикардиальной биопсии [18].

По результатам анализа показателей доплер-ЭхоКГ, у больных СОД отмечены изменения морфометрических параметров левых и правых отделов сердца. Так, дилатация полости левого предсердия (ЛП) зарегистрирована у 10,3% пациентов и левого желудочка (ЛЖ) в 3,4% случаев. Для диагностики

дилатации выходного тракта правого желудочка, ствола и ветвей ЛА измерения проводили из парастернального доступа, по короткой оси, на уровне корня аорты [5, 6]. Дилатация ПЖ выявлена у 17,9% пациентов, из которых большинство (65,3%) принадлежало к группе с неблагоприятным типом течения саркоидоза. Статистически значимых отличий между группами по показателям, отражающим функции правых отделов сердца, а также при их сравнении с таковыми в группе контроля получено не было за исключением показателя ДЛАСр.

Общепринятым диагностическим критерием стандартного ЭхоКГ протокола, позволяющим диагностировать ЛГ, является значение расчетной величины среднего давления в легочной артерии (рДЛАСр.) > 35 мм рт. ст. [1, 6–8]. В результате проведенного исследования значение рДЛАСр. > 35 мм рт. ст. выявлено у 11 (7,6%) больных СОД, что составило 2,7% случаев при благоприятном течении СОД и 12,7% (более чем в 4 раза чаще) в группе с неблагоприятным течением заболевания ($\chi^2 = 409,5; p = 0,01$). Средний стаж СОД на момент диагностики ЛГ составил 2,6 лет. Для оценки давления в ЛА при доплер-ЭхоКГ выполнено исследование скорости трикуспидальной регургитации (ТР). Пограничным значением при этом является величина показателя более 2,8 м/с [1, 5, 6, 8]. Величина ТР в группе 1 (2,4 м/с) не отличалась от ТР в группе 2 (2,6 м/с), $p = 0,18$.

Учитывая отсутствие специфических симптомов ЛГ у больных некардиологического профиля, ее диагностика требует четкого соблюдения диагностического алгоритма с постепенным переходом от наиболее частых причин развития ЛГ к более редким для их последовательного исключения. В этой связи основной целью комплексного обследования больного с подозрением на ЛГ является ее диагностика на ранней стадии развития, а также оценка функционального и гемодинамического статуса [14, 16].

Для построения моделей прогнозирования типа течения СОД было проведено сравнение групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением саркоидоза. Далее была построена модель на основе показателей трансторакальной ЭхоКГ, косвенно отражающих поражение сердца при саркоидозе, которое сложно верифицировать в клинической практике [1, 5, 6, 8].

Для построения модели использовались следующие предикторы: пол, возраст на момент начала заболевания, наличие внелегочных локализаций саркоидоза, данные компьютерной томографии (КТ): количественная оценка поражения легочной паренхимы, зоны выраженного пневмофиброза, новые элементы диссеминированного процесса, интерсти-

циальный компонент, лимфопения, преимущественная зона поражения, кожные проявления.

Модель была получена методом бинарной логистической регрессии путем пошагового исключения предикторов. В итоговую модель вошли: наличие внелегочных локализаций у пациента (отношение шансов (ОШ) 2,99, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) (1,32; 7,03)), кожных проявлений (ОШ 3,19, 95% ДИ (1,12; 9,46)), выраженного пневмофиброза (ОШ 4,50, 95% ДИ (1,38; 16,24)), новых элементов диссеминированного процесса (ОШ 8,84, 95% ДИ (3,32; 26,72)), интерстициального компонента (ОШ 3,76, 95% ДИ (1,20; 12,55)), лимфопении (ОШ 1,88, 95% ДИ (0,87; 4,15)), а также количественная оценка изменений в легких (ОШ 1,65, 95% ДИ (1,21; 2,31)), пол (ОШ 2,51, 95% ДИ (1,06; 6,32)).

Чувствительность модели была равна 84%, специфичность составила 86%, процент правильных решений – 85%. Площадь под ROC-кривой равна 0,9, что соответствует высокому качеству модели.

Уравнение модели имеет вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-4,916 + 1,097 * \text{ВЛ} + 1,159 * \text{КП} + 1,504 * \text{ВП} + 2,180 * \text{СДК} + 1,329 * \text{ИК} + 0,633 * \text{Л} + 0,500 * \text{КОИЛ} + 0,919 * \text{Пол})}}$$

Если значение функции для переменной p больше 0,5, то прогнозируется наступление неблагоприятного течения СОД, если меньше – благоприятного течения заболевания.

Затем была построена модель, основанная на параметрах трансторакальной ЭхоКГ, данных рентгенологического обследования и КТВР. Для построения модели был выбран метод бинарной логистической регрессии. В модель вошли: зоны гипокинезов, выявленные при проведении ЭхоКГ, толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ, мм), рентгенологическая стадия, наличие немногочисленных очагов поражения в легких при проведении КТВР (таблица).

Таблица

Предикторы типа течения саркоидоза

Показатель	Коэффициент	ОШ	ДИ		p
			2,5%	97,5%	
Свободный член	-3,9				<0,025
ТЗС ЛЖ, мм	0,1	1,16	0,84	1,62	0,383
Немногочисленные очаги поражения в легких	-0,8	0,43	0,16	0,91	0,049
Зоны гипокинезов по ЭхоКГ	1,3	3,51	0,52	69,28	0,265
Рентгенологическая стадия	1,4	4,15	1,79	10,94	0,002

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3,886 + 1,255 * \text{ЗГ} + 0,145 * \text{ТЗСЛЖ} + 1,423 * \text{РС} - 0,839 * \text{НОПЛ})}}, \quad (1)$$

где ЗГ – зоны гипокинезов, выявленные по результатам проведения ЭхоКГ (есть, нет); ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (мм); РС – рентгенологическая стадия (нет изменений, 1, 2, 3-я стадия); НОПЛ – наличие немногочисленных очагов поражения в легких (есть, нет).

В качестве точки отсечения взято стандартное значение 0,5. Решающее правило (1) работает так: если вероятность p , рассчитанная по формуле (1), больше 0,5, то тип течения заболевания классифицируется как «неблагоприятный», если меньше 0,5, то «благоприятный».

Пример применения модели 1. Пациент М. с верифицированным СОД, 3-й рентгенологической стадией, отсутствием зон гипокинезов по ЭхоКГ, без немногочисленных очагов поражения в легких, ТЗС ЛЖ – 11 мм. Рассчитанное значение $p = 0,99$, что больше 0,5. Следовательно, тип течения саркоидоза

классифицируется как «неблагоприятный». Предсказанное значение совпадает с действительным, установленным через 13 мес наблюдения.

Качество модели оценивалось с помощью тестовой выборки. Чувствительность составила 80%, специфичность – 73%, процент правильных решений – 77%. Площадь под ROC-кривой равна 0,81.

Большинство параметров, оцениваемых у пациентов в клинической практике, относятся к категориальным признакам, которые определяются врачами субъективно. Поэтому более информативными можно считать модели, построенные с использованием количественных признаков. Методом статистического моделирования, в котором в качестве предикторов выступают количественные признаки, является линейный дискриминантный анализ.

С его помощью была построена модель, в которую вошли следующие предикторы: возраст на момент начала заболевания, уровень кальция в крови, индекс Тиффно (пребронходилатационный), а также некоторые эхокардиографические параметры: ТЗС ЛЖ (мм), толщина межжелудочковой перегородки

(ТМЖП, мм), объем ПЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ (%) и уровень АСТ (Ед/л).

Все перечисленные предикторы модели весьма разнообразны и неспецифичны. Размеры ПЖ могут указывать на развитие хронического легочного сердца. Кроме того, выявление структурных изменений сердца, в первую очередь, правых его отделов (увеличение размеров правого предсердия (ПП) и ПЖ) имеет значение при эхокардиографической диагностике ЛГ [5, 6]. Наличие зон гипокинезов, ФВ менее 50% и ТМЖП ЛЖ (истончение ≤ 4 мм на расстоянии 10 мм от фиброзного кольца аортального клапана или ее гипертрофия в базальных отделах) также могут свидетельствовать о появлении ранних признаков ЛГ [4, 16].

Также эти данные позволяют косвенно предполагать поражение сердца при саркоидозе, что очень сложно доказать в клинической практике, учитывая, что прижизненная диагностика СОД сердца довольно сложна в связи с неспецифичностью клинических признаков [19]. Показатель АСТ тоже может указывать на поражение сердечной мышцы или миоцит (клинически редко диагностируется), а также поражение печени при саркоидозе.

Полученная модель является статистически значимой (значение лямбды Уилкса равно 0,83; $F(8,143) = 3,7; p < 0,001$).

Уравнение имеет вид:

$$y = 0,380 * Ca^{2+} + 0,096 * ПЖ - 0,941 * ИТ + 0,349 * T_{з.ст.} - 0,173 * T_{МЖП} - 0,098 * ФВ + 0,407 * АСТ + 0,063 * В, \quad (2)$$

где Ca^{2+} – уровень кальция в крови (ммоль/л); ПЖ – объем правого желудочка (мл); ИТ – индекс Тиффно (%); ЗС ЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ (мм); ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (мм); ФВ – фракция выброса ЛЖ (%), АСТ (Ед/л); В – возраст на момент начала заболевания (годы).

Решающее правило (2) работает так: если значение y , рассчитанное по формуле (2) меньше $-0,01$, то тип течения классифицируется как «неблагоприятный», если больше $-0,01$, то – «благоприятный».

Пример применения модели 2. Пациент К., с установленным диагнозом СОД в возрасте 50 лет (0,56) на момент верификации диагноза, с уровнем кальция в крови 2,54 ммоль/л (0,36), индексом Тиффно (пребронходилатационный) 100% ($-3,21$), ТЗС ЛЖ – 10 мм ($-0,40$), ТМЖП – 9 мм ($-0,21$), объемом ПЖ 22 мл (1,06), фракцией выброса ЛЖ – 69% ($-0,20$), уровнем АСТ – 36 Ед/л ($-0,71$). Рассчитанное значение $y = 2,93$, что больше $-0,01$, следовательно, тип течения классифицируется как «благоприятный». Предсказанное значение совпадает с действительным, установленным через 10 месяцев наблюдения.

Качество модели оценивалось с помощью тестовой выборки. Чувствительность составила 86%, специфичность – 87%, процент правильных решений – 85%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день выделить фенотип при СОД, а также оценить тип течения заболевания представляется весьма сложным. По разным литературным данным, установка стажа заболевания и оценка течения саркоидоза может занимать минимум от 1 года до 10 лет ввиду абсолютно разных причин, от отсутствия универсального маркера активности саркоидоза до склонности к хроническому волнообразному течению [20, 21].

В результате исследования с применением разных методов статистического моделирования построены модели, позволяющие прогнозировать тип течения саркоидоза.

1. Неблагоприятный тип течения СОД у больных характеризовался развитием ЛГ более чем в 4 раза чаще, чем благоприятный тип заболевания ($\chi^2 = 409,5; p = 0,01$).

2. Первая модель, построенная на основе используемых в клинической практике признаков, имеет высокое качество прогнозирования и включает в себя такие предикторы, как пол, возраст на момент начала заболевания, наличие внелегочных локализаций саркоидоза, данные КТ, лимфопения, преимущественная зона поражения легких, кожные проявления. Модель 1, характеризуется чувствительностью 84% и специфичностью 86%.

4. Вторая модель, основанная на параметрах трансторакальной ЭхоКГ, в том числе включающая показатели, позволяющие косвенно судить о развитии ЛГ и поражении сердца при саркоидозе в зависимости от его степени тяжести, обладает чувствительностью 80% и специфичностью 73%.

Обе модели включают различные группы признаков, позволяющих с разных точек зрения оценить взаимосвязь различных факторов с типом течения СОД. Применение предложенных моделей в клинической практике позволит прогнозировать тип течения СОД уже при подтверждении диагноза, что может быть полезным для принятия решения о выборе тактики ведения пациента (наблюдательная или требующая назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии). Кроме того, совокупность характеристик, ассоциированных с типом течения саркоидоза, включает некоторые эхокардиографические показатели (ТЗС ЛЖ, ТМЖП, объем ПЖ, ФВ ЛЖ), принимая во внимание более высокий риск развития ЛГ у больных с неблагоприятным течением заболевания.

Таким образом, комплексные модели прогнозирования типа течения СОД, объединяющие самые различные параметры, ассоциированные с тяжестью течения саркоидоза, имеют решающее значение для прогнозирования типа течения заболевания, в том числе с учетом более высокого риска развития ЛГ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М., Веселова Т.Н. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). *Евразийский кардиологический журнал*. 2024;(1):6–85. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-229–237.
2. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. «Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 16.10.2020)». URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/159_1
3. Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шаноян А.С. Эндovasкулярные методы денервации легочных артерий в лечении пациентов с легочной гипертензией: методические рекомендации под ред. О.М. Драпкиной. М.: ФГБУ НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020:60.
4. Межрегиональная общественная организация «Российское Респираторное Общество». Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Общероссийская общественная организация «Педиатрическое респираторное общество». Клинические рекомендации. Саркоидоз. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/736_1
5. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. *Практическая пульмонология*. 2015;17(4):48–56.
6. Глазун Л.О. Современная эхокардиографическая оценка легочной гипертензии и функции правого желудочка. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2020;4:112–120. DOI: 10.33454/1728-1261-2020-3-112-120.
7. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016;26(6):725–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735.
8. Zhang R.F., Zhou L., Ma G.F., Shao F.C., Wu X.H., Ying K.J. Diagnostic value of transthoracic Doppler echocardiography in pulmonary hypertension: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension*. 2010;23:1261–1264. DOI: 10.1038/ajh.2010.188.
9. Шаныгин С.И., Ковалев В.В. Корреляционный и регрессионный анализ: учеб. для вузов. М.: Юрайт, 2024:70. (Высшее образование). ISBN 978-5-534-18393-1.
10. Воронкова О.О., Цветкова О.А., Авдеев С.Н., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б. Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гаммапатией. *Кардиология*. 2020;60(4):151–156. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n712.
11. Визель А.А., Авдеев С.Н., Визель И.Ю., Шакирова Г.Р., Власенко А.Е. Течение саркоидоза у пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды. *Пульмонология*. 2023;3(5):634–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-634-644.
12. Берг Е.Е., Кудрявцев И.В., Кудлай Д.А., Старшинова А.А. Особенности течения и диагностики хронического саркоидоза. *Трансляционная медицина*. 2024;11(1):6–18. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-6-18.
13. Лебедева Е.В. Функциональное состояние миокарда и особенности гемодинамики малого круга кровообращения у больных саркоидозом легких по данным эхокардиографии. Научно-исследовательский институт пульмонологии СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2004:23.
14. Шария А.М., Мартынюк Т.В. Клиническое течение и прогноз у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией по данным современных регистров. *Кардиологический вестник*. 2021;16(3):23–27. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20211603123.
15. Трисветова Е.Л., Юдина О.А., Смоленский А.З., Черствый Е.Д. Диагностика изолированного саркоидоза сердца. *Архив патологии*. 2019;81(1):57–64. DOI: 10.17116/patol20198101157.
16. Майрина С.В., Рыжкова Д.В., Митрофанова Л.Б., Рыжков А.В., Муртазалиева П.М., Моисеева О.М. Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты когортного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5301. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5301.
17. Zhang R., Dai L.Z., Xie W.P., Yu Z.X., Wu B.X., Pan L. et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Chest*. 2011;140(2):301–309. DOI: 10.1378/chest.10-2327.
18. Попонина Ю.С., Попонина Т.М., Мочула О.В., Чернявская Г.М., Рябов В.В. Саркоидоз сердца: трудности и возможности дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в реальной клинической практике (клинический случай). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):142–148. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-142-148.
19. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 2018;154(5):1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
20. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4683.
21. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН*. 2012;(5):30–37. DOI: 10.15690/vramn.v67i5.271.

Вклад авторов

Калачева Т.П., Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Калюжина Е.В., Пурлик И.Л. – разработка концепции и дизайна, набор, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Калюжин В.В., Чернявская Г.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Останко В.Л., Пальчикова И.А., Романов Д.С., Кулумаева К.А. – набор, анализ и интерпретация данных. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка, анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Калачева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, tatyana-kalachyova@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4292-7723>

Денисова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, oadeni@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1652-9622>

Бразовская Наталия Георгиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ, г. Томск, brang@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0706-9735>

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, s-fedosenko@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, РУДН, г. Москва, kar3745@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Останко Валентина Леонидовна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, valala@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9950-721X>

Чернявская Галина Михайловна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, chernyavskayag@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0105-2307>

Калюжина Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhina.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7978-5327>

Черногорюк Георгий Эдинович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, chernogoryuk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5780-6660>

Пальчикова Инна Александровна – врач-пульмонолог, врач-ревматолог, ревматологическое отделение консультативно-диагностической поликлиники, ОГАУЗ ТОКБ, г. Томск, pial83@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4968-1110>

Романов Дмитрий Сергеевич – ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, СибГМУ, г. Томск, romanov.ds@ssmu.ru, <http://orcid.org/0009-0002-2028-4963>

Пурлик Игорь Леонидович – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии, СибГМУ, г. Томск, igor0812@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3757-0173>

Кулумаева Карина Альбертовна – ординатор, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, karina.kulumaeva12@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0002-5933-3873>

Калюжин Вадим Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, СибГМУ, г. Томск, kalyuzhinvv@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

(✉) **Калачева Татьяна Петровна**, tatyana-kalachyova@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.07.2024;
одобрена после рецензирования 05.08.2024;
принята к публикации 12.09.2024