

Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии

Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И.

Кардиальный саркоидоз (КС) — потенциально жизнеугрожающее гранулематозное поражение сердца неизвестной этиологии, с предполагаемым патологическим иммунным ответом макроорганизма на неидентифицированный антигенный триггер у лиц с генетической предрасположенностью. КС чаще протекает в рамках системного саркоидоза (с вовлечением иных органов и систем), но в редких случаях может носить изолированный характер. Последний фенотип особенно сложен для диагностики, поскольку требует проведения дифференциального диагноза с целым рядом иных заболеваний миокарда. В зависимости от локализации и степени распространённости клиническая картина может варьировать от бессимптомных вариантов до тяжелых форм кардиальных проявлений — декомпенсированной сердечной недостаточности, злокачественных аритмий и нарушений проводимости, а также внезапной смерти. Методы диагностики КС постоянно совершенствуются. В представленном обзоре акцент сделан на современных методах, критериях диагностики, а также подходах к терапии КС.

Ключевые слова: кардиальный саркоидоз, критерии диагностики, подходы к терапии.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Шабалин В. В.* — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-8002-2362, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4621-1618.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vshabalin@yandex.ru

HRS — Heart Rhythm Society (Общество Сердечного Ритма), АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЖТ — желудочковая тахикардия, КС — кардиальный саркоидоз, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФДГ — фтор-дезоксиглюкоза, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 11.08.2020

Рецензия получена 28.08.2020

Принята к публикации 12.09.2020



Для цитирования: Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И. Кардиальный саркоидоз: современные возможности диагностики и подходы к терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4052. doi:10.15829/1560-4071-2020-4052

Cardiac sarcoidosis: modern diagnostics and therapy

Shabalin V. V., Grinshteyn Yu. I.

Cardiac sarcoidosis (CS) is a potentially life-threatening granulomatous heart disease with unclear etiology and a suspected pathological immune response to an unidentified antigenic trigger in individuals with a genetic predisposition. CS often occurs as a part of systemic sarcoidosis, but in rare cases it can be isolated. The latter phenotype is especially difficult to diagnose, since it requires a differential diagnosis with a number of other myocardial diseases. Depending on the location and area, the clinical performance can vary from asymptomatic to severe cardiac manifestations — decompensated heart failure, malignant arrhythmias and conduction disorders, as well as sudden death. Methods for diagnosing CS are constantly being improved. In the presented review, the emphasis is on modern methods, diagnostic criteria, and approaches to the therapy of CS.

Key words: cardiac sarcoidosis, diagnostic criteria, therapy.

Relationships and Activities: none.

V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Shabalin V. V.* ORCID: 0000-0001-8002-2362, Grinshteyn Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618.

*Corresponding author:
vshabalin@yandex.ru

Received: 11.08.2020 **Revision Received:** 28.08.2020 **Accepted:** 12.09.2020

For citation: Shabalin V. V., Grinshteyn Yu. I. Cardiac sarcoidosis: modern diagnostics and therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4052. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4052

Кардиальный саркоидоз (КС) — потенциально жизнеугрожающее гранулематозное поражение сердца неизвестной этиологии, с предполагаемым патологическим иммунным ответом макроорганизма на неидентифицированный антигенный триггер у лиц с генетической предрасположенностью [1]. Являясь исходно воспалительным процессом, КС способен приводить к деструкции миокарда и формированию

рубцовой ткани. В зависимости от локализации и степени распространённости клиническая картина может варьировать от бессимптомных вариантов до тяжелых форм кардиальных проявлений — декомпенсированной сердечной недостаточности (СН), злокачественных аритмий и нарушений проводимости, а также внезапной смерти. Ранняя диагностика КС и своевременное назначение по показаниям

иммуносупрессивной терапии расценивается как чрезвычайно важный момент в предупреждении неблагоприятных исходов, ассоциированных с КС. Диагностика КС может столкнуться с большими затруднениями, поскольку данная патология способна протекать под маской иных форм поражения миокарда (миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (ПЖ), устойчивая желудочковая тахикардия неизвестной этиологии, необъяснимая атриовентрикулярная блокада и др.), часто (особенно на ранних этапах) вовлекает в патологический процесс лишь малые участки миокарда, а потому остается нераспознанной при использовании таких рутинных методов исследования, как физикальное обследование, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Даже эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) оказывается малочувствительным подходом в диагностике КС, поскольку поражение миокарда часто носит неомогенный, фрагментарный характер [1]. Возможности диагностики КС существенно расширились с внедрением в клиническую практику таких методов исследования, как магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [2, 3].

Эпидемиология. Показатели распространенности саркоидоза колеблются от 4,7 до 64 на 100 тыс. населения, достигая максимальных значений в северной Европе у лиц афроамериканского происхождения, особенно у женщин [1].

Среди пациентов с системным саркоидозом ~5% имеют симптомы КС, в то же время данные аутопсии и результаты исследований с применением визуализирующих методик свидетельствуют о значительно большей распространенности субклинического КС — до 25-27% в США и до 58-75% в Японии [4]. За последние 25 лет распространенность КС значительно возросла (например, в Финляндии за период 1988-2012гг частота диагностики КС увеличилась более чем в 20 раз (!), достигнув показателя 2,2 на 100 тыс. населения), по-видимому, вследствие улучшения методов визуализации, стандартизации диагностических алгоритмов и повышенной настороженности врачей [5]. Менее изучен и более противоречив вопрос о распространенности *изолированного КС*, протекающего без системных проявлений саркоидоза, однако накопленные разрозненные данные могут свидетельствовать о примерно 25%-ной распространенности изолированного КС среди всех случаев КС. Необычайно высокий показатель распространенности изолированного КС зарегистрирован в Японии — 58% [6]. Уместно отметить, что применение более строгих критериев изолированного КС (“активное или неактивное поражение исключительно миокарда по данным 18F- фтор-дезоксиглю-

козы (ФДГ)-ПЭТ/КТ при отсутствии саркоидных очагов иной локализации, включая прикорневые и/или медиастинальные лимфоузлы, а также клинических признаков кожного и глазного саркоидоза”) снижало его частоту до 3,2-9,2% [7-9].

Патоморфология КС. КС способен поражать любую часть сердца, включая предсердия, желудочки, клапаны, сосочковые мышцы, перикард, проводящую систему и коронарные сосуды, но наиболее часто вовлекаемой структурой оказывается миокард. При этом излюбленной локализацией является стенка левого желудочка (ЛЖ) (преимущественно ее средняя часть и субэпикардальная область) и межжелудочковая перегородка (МЖП), особенно базальные сегменты [2]. Описаны редкие случаи вовлечения перикарда (с возможным плевральным выпотом) и эндокарда (в т.ч. и клапанного), но обычно при распространении из толщи миокарда [10].

Не следует забывать о возможности вторичных структурных изменений сердца при саркоидозе: обширный легочный фиброз способен привести к легочной гипертензии (выявляемой у 5% среди всех больных саркоидозом [11]) и правожелудочковой недостаточности (по типу “*cor pulmonale*”). Легочная гипертензия может быть также следствием левожелудочковой СН на фоне КС больных [12].

Кроме того, постулируется, что хроническое системное воспаление вследствие саркоидоза может способствовать более раннему развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца [13]. Выглядит парадоксально, но свежий метаанализ 2020г обнаружил значимую ассоциативную связь саркоидоза с СН и гипертонией, но не цереброваскулярной болезнью и не ишемической болезнью сердца [14].

Микроскопическая картина КС. Саркоидоз любой локализации, в т.ч. и сердечной, характеризуется наличием ненекротизирующего (неказеозного) гранулематозного воспаления. Типичная саркоидная гранулема представляет собой плотное скопление эпителиоидных макрофагов, имеющих удлиненную форму, мелко гранулированную цитоплазму и овоидное ядро. Характерной особенностью саркоидных гранул являются также разбросанные гигантские клетки Лангханса (Langhans) со множеством ядер, располагающихся по периферии клетки в виде полукруглости. Могут быть идентифицированы внутриклеточные включения (тельца Шауманна, астероидные тельца), но они не являются специфичными для саркоидоза [13].

Микроскопические проявления саркоидных гранул значительно варьируют в зависимости от стадии заболевания. Ранние гранулемы характеризуются более свободным скоплением макрофагов с преобладанием лимфоцитов. Прогрессирование заболевания сопровождается формированием более плотных гранул и уменьшением содержания лимфоцитов.

Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к окутыванию гранулем фиброзной тканью с последующим полным замещением гранулем плотной фиброзной тканью. На конечной стадии СН определяется выраженный фиброз, который коррелирует с тяжестью заболевания [13].

Клиническая картина КС. КС характеризуется разнообразной клинической симптоматикой и часто диагностируется на поздней стадии своего развития, при этом не всегда эти стадии совпадают с фазой процесса в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах.

Важнейшими клиническими проявлениями КС являются нарушения проводимости, желудочковые аритмии, синкопальные состояния, застойная СН и внезапная сердечная смерть. Сердцебиение и пресинкопальные состояния иногда могут быть единственными клиническими симптомами [4, 15]. К более редким проявлениям КС следует отнести клапанные нарушения (вследствие дилатации полостей сердца, поражения папиллярных мышц, клапанного эндокарда, клапанного кольца, вторичных изменений на почве легочной гипертензии), спонтанную диссекцию коронарной артерии, развитие перикардита как экссудативного (вплоть до тампонады сердца), так и констриктивного. Хотя неспецифические боли в грудной клетке довольно часто встречаются при саркоидозе, параллелизма между их наличием и КС обычно не отмечается [16].

Вовлечение в патологический процесс сердца существенно ухудшает прогноз при саркоидозе. На долю внезапной смерти вследствие желудочковой тахикардии или атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады) приходится 25–65% всех летальных исходов при КС.

Общая выживаемость пациентов с симптомным КС достаточно вариабельна. Японские исследования в начале нашего века идентифицировали нарушение систолической функции ЛЖ как важнейший значимый предиктор смертности при КС. Так, больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >50% на момент постановки диагноза имели 10-летнюю выживаемость >80%, а при снижении ФВ ЛЖ <30% 10-летняя выживаемость падала до 19%. Другими детерминантами прогноза являются расширение камеры ЛЖ, высокий функциональный класс СН, устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) [17]. Однако в нашу эру изменившихся подходов к терапии СН, включая возможность осуществления трансплантации сердца, смертность от СН существенно снизилась, и большая часть летальных исходов при КС обусловлена желудочковыми аритмиями [1].

Диагностика КС

Электрокардиография (ЭКГ). ЭКГ — наиболее доступный инструментальный метод, но его чувствительность и специфичность существенно уступает другим, более совершенным подходам. Тем не менее, в одном из ретроспективных исследований КС пато-

логические изменения ЭКГ были выявлены у 28 (68%) из 41 больных с КС, а 5 пациентов (19%) имели несколько патологических ЭКГ-признаков. Нарушения проводимости обнаружены у 43%, аритмии — у 46%. В то же самое время при бессимптомном течении КС ЭКГ-изменения присутствуют лишь в 3,2–8,6% [4, 7].

Наиболее частыми ЭКГ-находками являются нарушение процессов реполяризации и различные варианты нарушения проводимости (АВ-блокады, блокады ножек пучка Гиса, чаще правой), патологические зубцы Q. Суправентрикулярные аритмии регистрируются реже (в 15–17%) [4]. При этом наиболее часто выявляется фибрилляция предсердий, затем, по убывающей частоте — предсердная тахикардия, трепетание предсердий и АВ-узловая реципрокная тахикардия [18]. Изредка выявляется эpsilon-волна [7].

Следует подчеркнуть, что выявление ЭКГ-изменений у больных с экстракардиальным саркоидозом являются основанием для более детального обследования сердца на предмет КС.

Холтеровское мониторирование способно выявить нарушения ритма и проводимости, не зарегистрированные на ЭКГ покоя, у больных с подозрением на КС.

Эхокардиография (ЭхоКГ). ЭхоКГ полезна для определения размеров и функции ЛЖ и ПЖ, сопутствующего поражения клапанов, оценки непрямого эффекта легочного саркоидоза на геометрию ПЖ и его постнагрузку. Ранние проявления КС могут включать в себя вновь возникшие признаки диастолической дисфункции или зоны асимметричного утолщения стенки (предполагающие отек вследствие активного воспаления), что может имитировать гипертрофию ЛЖ или даже гипертрофическую кардиомиопатию. На более поздних стадиях возможно появление признаков глобального нарушения функции ЛЖ, рубцовые изменения/истончение отдельных сегментов, фокальные аневризмы (причем не коррелирующие с бассейном коронарного кровоснабжения) и, наконец, выраженное снижение функции ЛЖ или обоих желудочков. К сожалению, ни один из перечисленных признаков не является специфичным для КС и может встречаться при других типах кардиомиопатий [2].

ЭхоКГ уступает МРТ и ПЭТ по своей чувствительности обнаружения признаков КС, данный показатель варьирует от 25% до 67% [2]. Тем не менее, выявление по трансторакальной ЭхоКГ отклонений у лиц с подтверждённым биопсией экстракардиальным саркоидозом дает основания для проведения дальнейших методов визуализации на предмет КС (МРТ, ПЭТ), и поэтому трансторакальная ЭхоКГ по-прежнему остается начальным скрининговым инструментальным тестом на предмет КС у больных с системным саркоидозом. Кроме того, в силу высокой про-

гностической значимости ФВ ЛЖ и большей доступности ЭхоКГ, данный метод может успешно использоваться для динамического наблюдения за КС.

Следует отметить, что в последние годы большие надежды в ранней диагностике КС возлагаются на ультразвуковой метод — “2D speckle-tracking echocardiography” — эхокардиографический метод “двухмерного отслеживания пятен”, позволяющий при использовании В-режима выявлять ранние нарушения функции миокарда на основе оценки продольной, циркулярной и радиальной деформации, натяжения, скручивания миокарда во время сердечного цикла [19–21].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Очень ценным методом диагностики КС является МРТ, особенно с поздним гадолиниевым усилением. Гадолиний представляет собой биологически инертный контрастный агент, который после внутривенного введения задерживается в зонах с расширенным экстрацеллюлярным пространством (например, наиболее часто в зоне некроза, но иногда — в области выраженного воспаления), позволяя тем самым визуализировать данные участки миокарда на отсроченных снимках (обычно через 10 мин после инъекции). В то время как наличие позднего гадолиниевого усиления миокарда часто наблюдается при ряде неишемических кардиомиопатий, имеется ряд особенностей распределения (“паттернов”) контрастирования, характерных именно для КС — пятнистое, мультифокальное, с локализацией в базальных сегментах (особенно МЖП и латеральной стенки), в субэпикардальном слое и средней части миокарда, с отсутствием склонности накапливаться субэндокардиально (“шадающее отношение к пограничной с эндокардом зоне”) [2].

Не все авторы разделяют точку зрения об абсолютной для КС специфичности распределении позднего гадолиниевого усиления, указывая на возможность регистрации позднего усиления субэндокардиально и даже трансмурально, как при ишемической болезни сердца [1].

Чувствительность и специфичность данного метода достаточно высока (75–100% и 76,9–78%, соответственно), достигая в ряде исследований свыше 90%. Важным достоинством МРТ является высокая негативная предсказывающая способность для исключения КС при отсутствии позднего гадолиниевого накопления [2, 18].

Помимо диагностической ценности, МРТ оказывает существенную помощь и в определении прогноза КС: выявление позднего гадолиниевого усиления у пациентов с КС ассоциируется с повышенным риском кардиальной смертности, госпитализации по поводу СН и возникновением жизнеугрожающих аритмий, а при достижении общей массы миокарда с поздним усилением $\geq 20\%$ существенно снижается вероятность восстановления функции ЛЖ в ответ на стероидную терапию [4].

Следует отметить, что МРТ имеет свои *ограничения* в диагностике КС. Метод МРТ с поздним гадолиниевым усилением менее чувствителен в отношении активного воспаления миокарда, а поэтому не способен оказывать помощь в принятии решения о назначении иммуносупрессивной терапии. В то же самое время новые методики с использованием режимов T1 и T2 показывают обнадеживающие результаты в определении признаков воспалительного процесса в миокарде, в т.ч. при оценке эффективности проводимой иммуносупрессивной терапии [2, 15].

Вместе с тем не следует забывать и о ряде преимуществ МРТ перед ФДГ-ПЭТ. Во-первых, более высокая пространственная разрешающая способность МРТ по сравнению с ПЭТ позволяет визуализировать очаги повреждения размером < 1 см, а также достаточно уверенно дифференцировать уровень поражения миокарда (субэпикардальный слой, средний миокард и субэндокардиальный слой), что может играть важную роль в дифференциальной диагностике с альтернативными заболеваниями. Кроме того, выявление позднего гадолиниевого усиления в миокарде является мощнейшим предиктором смертности и устойчивых желудочковых тахикардий среди пациентов с заподозренным КС, а также имеет очень высокую ценность отрицательного предиктора в отношении неблагоприятных исходов в целом и желудочковых аритмий в особенности. В недавнем метаанализе, включавшем в себя 7 исследований и 694 пациента с заподозренным КС, желудочковые аритмии развились только у больных с поздним гадолиниевым усилением миокарда, а ежегодная общая смертность оказалась значительно выше (3,1%) по сравнению с группой лиц без позднего усиления (0,6%) [22]. Другим важным преимуществом МРТ является большая доступность, значительно меньшее количество недиагностических сканов и тот факт, что перед проведением исследования не требуется диетическая подготовка [2].

С другой стороны, МРТ обычно противопоказана у больных с имплантированными кардиальными устройствами, а введение гадолиния противопоказано у пациентов с выраженной почечной недостаточностью.

18-фтор-2-деоксиглюкоза позитронно-эмиссионная томография (ФДГ-ПЭТ, FDG-PET). ФДГ-ПЭТ — наиболее полезный метод для выявления зон воспаления миокарда и оценки ответа на проводимую иммуносупрессивную терапию [15], может применяться как изолированно, так и в комбинации с компьютерной томографией (ПЭТ/компьютерная томография). Известно, что 18-фтор-2-деоксиглюкоза поглощается активированными макрофагами, эпителиоидными клетками и гигантскими клетками Лангханса, присутствующими в саркоидных гранулах [23].

По данным метаанализа 2019г, суммарная чувствительность метода в диагностике КС составила

Таблица 1

Диагностические критерии КС, предложенные Консенсусом экспертов HRS (2014)

Предложено 2 подхода к диагностике КС	
(1) Гистологический диагноз на основании биопсии миокарда	Устанавливается на при выявлении неказеозных гранул при гистологическом исследовании ткани миокарда при отсутствии альтернативных причин (включая отрицательные результаты окраски на микроорганизмы, если применимо)
(2) Клинический диагноз на основании инвазивных и неинвазивных исследований	<u>Диагноз КС вероятен</u>, если: (а) имеется гистологическое подтверждение экстракардиального саркоидоза и (b) 1 или более из следующих признаков — положительный ответ кардиомиопатии или АВ-блокады на терапию стероидами и/или иммуносупрессантами — необъяснимое снижение ФВ ЛЖ <40% — необъяснимая устойчивая (спонтанная или индуцированная) ЖТ — АВ-блокада второй степени типа Мобитц II или третьей степени — фрагментарный захват изотопа на специализированной кардиальной FDG-PET (в характерной для КС манере) — позднее усиление с гадолинием на МРТ — позитивный захват галлия (в характерной для КС манере) (с) иные причины кардиальных проявлений резонно исключены

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая тахикардия, КС — кардиальный саркоидоз, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса.

84%, а специфичность — 83% [23]. Наличие зон захвата ФДГ и дефектов перфузии на ПЭТ ассоциируется с более высоким риском летального исхода или ЖТ.

Комбинированное применение ФДГ-ПЭТ и МРТ при КС. Совместное использование ФДГ-ПЭТ и МРТ носит комплементарный характер и способно преодолеть недостатки каждого из методов в отдельности и существенно повысить возможности диагностики КС [15]. Так, в одном из исследований чувствительность в выявлении КС составила 0,85 для ПЭТ, 0,82 для МРТ и 0,94 для совместного (“гибридного”) применения обоих методов.

Биомаркеры при КС. До настоящего времени не выявлено биомаркеров, на основании которых можно было бы надежно идентифицировать и мониторировать активность КС [15]. Такие биомаркеры, как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), лизоцим, кальций мочи, растворимые рецепторы интерлейкина-2, интерферон, неоптерин, мозговой натриуретический пептид, высокочувствительный кардиальный тропонин часто повышаются у пациентов с КС, но обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. Продолжается изучение сывороточного амилоида А, различных микроРНК сыворотки, а также трансформирующего фактора роста-бета, но результаты этих исследований остаются противоречивыми [4].

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Будучи привлекательным методом с точки зрения верификации диагноза КС, ЭМБ, к сожалению, обладает низкой чувствительностью (19-30%), высоким процентом ложноотрицательных результатов и несет в себе потенциальный риск осложнений, включая аритмии, сердечные блокады, тампонады сердца. ЭМБ проводится обычно под флуороскопическим или ЭхоКГ-конт-

ролем. Для увеличения чувствительности процедуры биопсии пытаются проводить, опираясь на результаты электрофизиологического исследования (электроанатомического картирования) или МРТ или ПЭТ, что получило свое отражение в руководствах. При этом частота успешных результатов может возрасти до 50% [4, 23].

Диагностические критерии КС. Существует три важнейших руководства по диагностике КС:

- Руководство HRS (Heart Rhythm Society — Общества Сердечного Ритма (2014) [18];
- Критерии WASOG (the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Sarcoidosis Organ — Всемирной Ассоциации Саркоидоза и Других Гранулематозных Нарушений) (1999г, пересмотрены в 2014г);
- Руководство JCS (Japanese Circulation Society — руководство Японского Общества по Кровообращению 2016г) [24, 25].

Критерии HRS (2014) включают в себя 2 **диагностических подхода:**

- (1) гистологический диагноз, основанный на биопсии миокарда;
- (2) клинический диагноз с использованием инвазивных и неинвазивных методов.

Клинический подход требует гистологического подтверждения экстракардиального саркоидоза плюс одного или двух клинических или инструментальных критериев. Согласно критериям HRS, изолированный КС может быть выставлен лишь на основании биопсии миокарда, что существенно усложняет диагноз (табл. 1).

Следует признать, что чувствительность критериев HRS в диагностике КС не очень высока. Так, в одном из ретроспективных исследований, включав-

Таблица 2

**Диагностические критерии КС, предложенные Японским Обществом
по Кровообращению (Japan Circulation Society, 2016)**

Вовлечение сердца [при системном] саркоидозе Клинические признаки КС оцениваются на основании больших и малых критериев. Вовлечение сердца высоковероятно при выполнении пункта 1) или 2): 1) 2 и более из 5 больших критериев — от (а) до (е) 2) 1 большой + минимум 2 из 3 малых критериев Большие критерии: (а) АВ-блокада высокой степени или фатальная желудочковая аритмия (например, устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков) (b) Базальное истончение межжелудочковой перегородки или патологическая анатомия стенки желудочка (аневризма желудочка, истончение средней или верхней части МЖП, региональное утолщение стенки желудочка) (с) Сниженная ФВ ЛЖ (<50%) или региональное нарушение сократимости (d) Патологическое накопление изотопа при ⁶⁷Ga цитрат скintiграфии или ФДГ-ПЭТ (е) Отсроченное (позднее) усиление на МРТ с гадолинием Малые критерии: (f) ЭКГ: желудочковые аритмии (неустойчивая желудочковая тахикардия, мультифокальная или частая желудочковая экстрасистолия), блокады ножек пучка Гиса, отклонение электрической оси или патологические зубцы Q (g) Перфузионные дефекты на перфузионной скintiграфии миокарда (h) Эндомиокардиальная биопсия: моноцитарная инфильтрация и умеренный или тяжелый интерстициальный фиброз миокарда Рекомендации по диагностике вовлечения сердца при [системном] саркоидозе 1) <i>Гистологическая группа диагностики</i> (при выявлении в эндомиокардиальном биоптате или хирургическом образце из миокарда неказеозных эпителиоидных гранулем). 2) <i>Клиническая группа диагностики</i> (при отрицательном результате ЭМБ или в случаях, когда ЭМБ не проводилась). Диагноз КС выставляется (1) в случае обнаружения неказеозных эпителиоидных гранулем экстракардиально и наличия вышеуказанных клинических признаков, свидетельствующих о высокой вероятности КС; или (2) у пациента выявляются клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности легочного или глазного саркоидоза + по меньшей мере 2 из 5 характерных инструментально-лабораторных показателей (двусторонняя прикорневая лимфаденопатия, повышенный уровень АПФ, повышенный уровень растворимых рецепторов ИЛ-2, патологическое накопление изотопа при ⁶⁷Ga цитрат скintiграфии или ФДГ-ПЭТ, высокий процент лимфоцитов с соотношением CD4/CD8 >3,5 в бронхоальвеолярном лаваже) + вышеуказанные клинические признаки, свидетельствующие о высокой вероятности КС. Изолированный КС диагностируется При обязательном условии 1. Отсутствия клинических признаков внесердечной локализации саркоидоза (пациент должен быть детально обследован на предмет легочного, глазного и кожного саркоидоза, а при наличии соответствующей клиники — и иных органов). 2. Скintiграфия с ⁶⁷Ga или ФДГ-ПЭТ не обнаруживает патологического накопления изотопа в любых иных органах, помимо сердца. 3. КТ грудной клетки не выявляет патологического затемнения вдоль лимфатических путей оттока в легких и лимфаденопатии со стороны прикорневых и медиастинальных лимфоузлов (>10 мм). 1) <i>Гистологическая группа диагностики</i> — исследование эндомиокардиального биоптата или хирургического образца миокарда демонстрирует наличие неказеозных эпителиоидных гранулем. 2) <i>Клиническая группа диагностики</i> — имеется критерий (d) и по меньшей мере 3 других вышеуказанных больших критерия от (а) до (е). Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИЛ-2 — интерлейкин 2, КТ — компьютерная томография, КС — кардиальный саркоидоз, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтор-дезоксиглюкоза, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия.
--

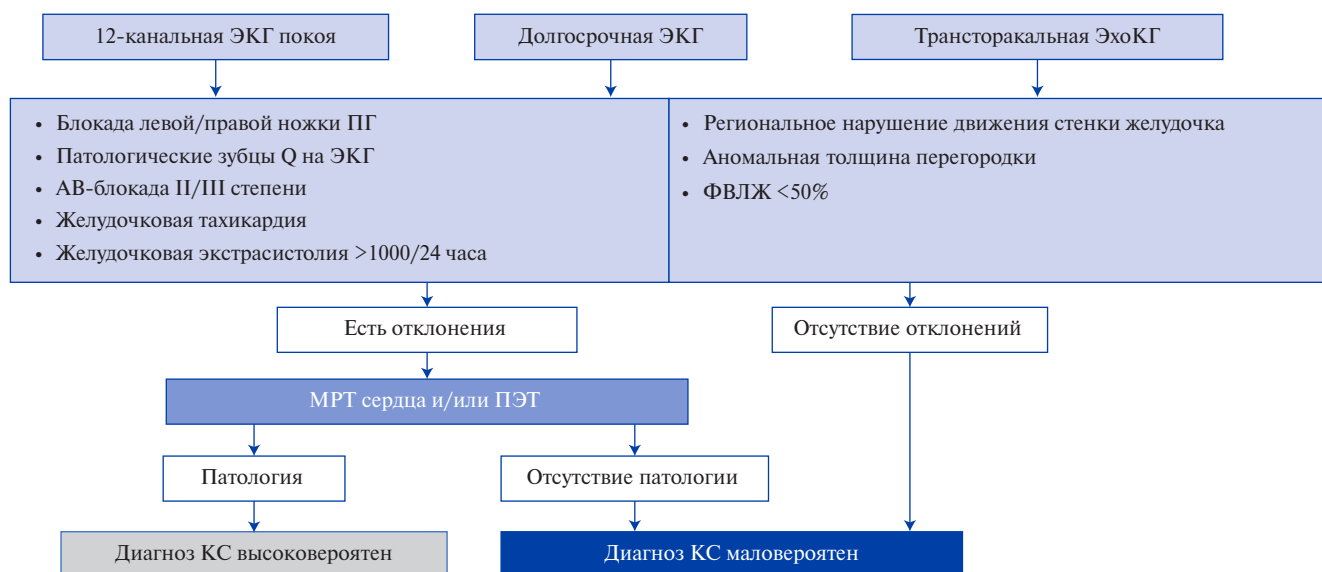
ших 321 пациента с доказанным биопсией саркоидозом, применение критериев HRS выявило диагноз КС всего лишь у 30% [26]. Кроме того, критерии HRS не позволяют выставить диагноз “изолированного КС” без обнаружения характерных гистологических изменений в сердце.

Эти недостатки были учтены в обновленном японском документе 2016г, в котором эксперты внесли ряд важных изменений, в т.ч. возможность диагностики КС без позитивного результата ЭМБ или отсутствии последней [24, 25] (табл. 2).

Алгоритмы обследования больного с подозрением на КС

В первую очередь скринингу на наличие КС подлежат больные с *установленным и подтвержденным биопсией экстракардиальным саркоидозом*. Диагно-

стика состоит в тщательном сборе “кардиального” анамнеза (наличие сердцебиений, синкопальных и пресинкопальных состояний, признаков сердечной недостаточности); физикальном обследовании; регистрации ЭКГ покоя и, при необходимости, холтеровского мониторирования или иного вида долгосрочной ЭКГ; трансторакальной ЭхоКГ. При наличии значимых изменений — рекомендуется проведение МРТ с поздним гадолиниевым усилением, а при остающихся сомнениях или необходимости принятия решений о назначении иммуносупрессивной терапии (задача — выявить признаки активного воспаления) проведение ФДГ-ПЭТ. Получены предварительные данные о способности выявлять активное воспаление в миокарде у больных с КС при помощи МРТ сердца в режиме T2.



Skowasch D et al. Diagnostics and Treatment of Cardiac Sarcoidosis – Consensus Paper of the German Respiratory Society (DGP) and the German Cardiac Society (DGK). *Pneumologie*. 2020 Jan;74(1):24–34.

Рис. 1. Диагностический подход к оценке КС при неясных нарушениях ритма и/или снижении функции ЛЖ (Консенсус экспертов Немецкого Респираторного Общества и Немецкого Общества Кардиологов, 2020) [27].

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, КС — кардиальный саркоидоз, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПГ — пучок Гиса, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

При этом критерии, на основании которых рекомендуется осуществление МРТ и ФДГ-ПЭТ, постоянно уточняются (например, снижение ФВ ЛЖ <50% вместо <40%, как это было указано в критериях HRS 2014г; количество желудочковых экстрасистол >1000 в сут.) и наиболее полно представлены в алгоритме Немецкого Респираторного Общества и Немецкого Общества Кардиологов (2020) [27] — рисунок 1.

С другой стороны, рядом экспертов указывается, что нет необходимости проведения МРТ или ФДГ-ПЭТ при отсутствии значимых изменений во время скринингового обследования (ЭКГ, ХМ, ЭхоКГ) — класс III в изложении рекомендаций HRS [18].

КС требует своего исключения и при выявлении необъяснимых нарушений ритма (особенно, желудочковых), проводимости (АВ-блокад II и III степени), сердечной недостаточности, синкопальных состояний, особенно, у лиц моложе 60 лет.

При подозрении на изолированный КС требуется осуществление компьютерной томографии грудной клетки на предмет изменения лимфоузлов средостения и легких и возможного выбора места для получения биопсийного материала либо, при отрицательном результате, ФДГ-ПЭТ всего тела для возможного выявления экстракардиальных очагов саркоидоза. При отсутствии последних целесообразна эндомиокардиальная биопсия.

Дифференциальная диагностика КС проводится с ишемической болезнью сердца, миокардитом, в т.ч. с идиопатическим гигантоклеточным миокардитом,

амилоидозом сердца, аритмогенной кардиомиопатией ПЖ, поражением сердца при иных системных заболеваниях.

Лечение КС

К сожалению, большинство рекомендаций по ведению КС основывается на нерандомизированных исследованиях и мнении экспертов [15].

Лечение КС обычно предусматривает назначение иммуносупрессивной терапии, лечение сердечной недостаточности, коррекцию аритмий. Несмотря на то, что иммуносупрессивная терапия, прежде всего кортикостероиды, рассматривается в качестве основы терапии КС, до сих пор вопрос об ее оптимальной инициации, продолжительности и дозировании остается слабо изученным (по причине отсутствия рандомизированных контролируемых исследований), а имеющиеся рекомендации базируются главным образом на небольших наблюдательных исследованиях. Требуются дальнейшие исследования с адекватным дизайном [4]. В японском когортном исследовании (95 пациентов) более высокие дозы преднизолона (≥ 40 мг/сут., средняя — 54 мг/сут.) не ассоциировались с лучшей выживаемостью по сравнению с меньшими дозами (≤ 30 мг/сут., средняя доза — 29 мг/сут.) [16].

В качестве стероид-сберегающих средств с определенным успехом применяют метотрексат, гидроксихлорохин, азатиоприн, лефлуномид, микофенолат мофетил [16]. Комбинированная терапия кортикостероиды + другие иммуносупрессивные препараты может улучшать исходы КС. Так, в небольшом

Таблица 3

**Режим дозирования
различных иммуносупрессантов при КС [4]**

Название препарата	Режим введения
Преднизолон	5-40 мг (внутрь)
Метотрексат	5-20 мг 1 раз/нед. (внутрь), имеется парентеральная форма для подкожного введения
Азатиоприн	50-200 мг (внутрь)
Лефлюномид	10-20 мг (внутрь)
Микофенолат мофетил	500-1500 мг x 2 раза/сут. (внутрь)
Циклофосфамид	500-1000 мг в течение 30-60 мин 1 раз каждые 2-4 нед. (внутривенно) или 500 мг/м ² поверхности тела каждые 4 нед. (внутривенно)
Инфликсимаб	3-5 мг/кг массы тела исходно, затем через 2 нед. и после этого каждые 4-8 нед. (внутривенно)

проспективном когортном исследовании Nagai S, et al. (2014) в группе больных с КС, получавших кортикостероиды + метотрексат, ФВ ЛЖ оказалась стабильной на протяжении 5 лет, а в группе монотерапии кортикостероидами ФВ ЛЖ значительно снижалась [28]. В связи с этим, а также из желания уменьшить побочные эффекты глюкокортикоидов, многие специалисты предпочитают с самого начала добавлять к кортикостероидам стероид-сберегающие средства. Какой из применяемых в данной комбинации препаратов является лучшим, остается неизвестно, ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований [16].

При рефрактерном саркоидозе прибегают к попытке (в большинстве случаев, успешной) применить ингибиторы фактора некроза опухолей-альфа (анти-ФНО), главным образом, инфликсимаб и адалимумаб [16, 29]. Однако результаты их применения у больных с СН III-IV ФК по NYHA оказались противоречивы.

В то же время необходимо учитывать, что хотя иммуносупрессивная терапия способна устранить саркоидные гранулемы в сердце, развившийся фиброз носит необратимый характер, что неизбежно поднимает вопрос о важности своевременного назначения данного вида лечения.

В целом, по мнению Ribeiro Neto ML, et al. (2019), эти данные свидетельствуют, что большинство пациентов с КС нуждаются хотя бы в пробной иммуносупрессивной терапии и у большинства она должна быть продолжительной [16].

Tan JL, et al. (2019) приводят следующую сводную таблицу по режиму дозирования различных иммуносупрессантов при КС (в качестве комментария следует указать, что циклофосфамид сам по себе обладает кардиотоксическим эффектом и поэтому вряд ли стоит прибегать к его назначению; доза гидроксихлорохина, не указанного в списке, обычно составляет 200-400 мг/сут.) [4] (табл. 3).

В дополнение к иммуносупрессивной терапии

больные обычно нуждаются в антиаритмических препаратах — при суправентрикулярных тахикардиях чаще это бета-блокаторы, соталол, амиодарон, допускается применение дофетилида, блокаторов кальциевых каналов, а при желудочковых аритмиях — амиодарона, соталола, но противопоказаны препараты класса I [18]; у селективной группы больных может потребоваться имплантация постоянных водителей ритма и/или имплантация автоматических кардиовертеров-дефибрилляторов. Нарушение функции желудочков лечится в соответствии с руководствами по ведению СН (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) [16]. Трансплантация сердца зарезервирована для пациентов с терминальной стадией СН, рефрактерной к медикаментозной терапии [13].

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, et al. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2663-70. doi:10.1093/eurheartj/ehw328.
- Bravo PE, Singh A, Di Carli MF, et al. Advanced cardiovascular imaging for the evaluation of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):188-99. doi:10.1007/s12350-018-01488-9.
- Ramirez R, Trivieri M, Fayad ZA, et al. Advanced Imaging in Cardiac Sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2019;60(7):892-8. doi:10.2967/jnumed.119.228130.
- Tan JL, Fong HK, Birati EY, et al. Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2019;123(3):513-22. doi:10.1016/j.amjcard.2018.10.02.
- Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation*. 2015;131(7):624-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011522.
- Okada DR, Bravo PE, Vita T, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(4):1136-46. doi:10.1007/s12350-016-0658-1.
- Birnie DH. Cardiac Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(5):626-640. doi:10.1055/s-0040-1712535.
- Juneau D, Nery P, Russo J, et al. How common is isolated cardiac sarcoidosis? Extra-cardiac and cardiac findings on clinical examination and whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Cardiol*. 2018;253:189-93. doi:10.1016/j.ijcard.2017.09.204.
- Giudicatti L, Marangou J, Nolan D, et al. The Utility of Whole Body ¹⁸F-FDG PET-CT in Diagnosing Isolated Cardiac Sarcoidosis: The Western Australian Cardiac Sarcoid Study. *Heart Lung Circ*. 2020;29(1):e1-e6. doi:10.1016/j.hlc.2019.07.007.
- Okasha O, Kazmirczak F, Chen KA, et al. Myocardial Involvement in Patients With Histologically Diagnosed Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Gross Pathological Images From Autopsy or Cardiac Transplantation Cases. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(10):e011253. doi:10.1161/JAHA.118.011253.
- Ho JSY, Chilvers ER, Thillai M. Cardiac sarcoidosis — an expert review for the chest physician. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(6):507-20. doi:10.1080/17476348.2018.1511431.
- Duong H, Bonham CA. Sarcoidosis-associated Pulmonary Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Clin Pulm Med*. 2018;25(2):52-60. doi:10.1097/CPM.0000000000000252.
- Serei VD, Fyfe B. The Many Faces of Cardiac Sarcoidosis. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(3):294-302. doi:10.1093/ajcp/aqz169.
- Mahmoud AR, Dahy A, Dibas M, et al. Association Between Sarcoidosis and Cardiovascular Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung*. 2020;49(5):512-517. doi:10.1016/j.hrtlung.2020.03.013.
- Mankad P, Mitchell B, Birnie D, et al. Cardiac Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(12):152. doi:10.1007/s11886-019-1238-1.

16. Ribeiro Neto ML, Jellis CL, Joyce E, et al. Update in Cardiac Sarcoidosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(11):1341-50. doi:10.1513/AnnalsATS.201902-119CME.
17. Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, et al. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1741-58. doi:10.1007/s12350-017-0978-9.
18. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305-23. doi:10.1016/j.hrthm.2014.03.043.
19. Di Stefano C, Bruno G, Calle MCA, et al. Diagnostic and predictive value of speckle tracking echocardiography in cardiac sarcoidosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):21. doi:10.1186/s12872-019-01323-0.
20. Bayat F, Fahimi A, Tavana S, et al. Subclinical involvement of the heart and its associated factors in patients with sarcoidosis with normal systolic function using 2D speckle tracking. *Echocardiography*. 2020;37(1):41-6. doi:10.1111/echo.14572.
21. Kusunose K, Fujiwara M, Yamada H, et al. Deterioration of biventricular strain is an early marker of cardiac involvement in confirmed sarcoidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):796-804. doi:10.1093/ehjci/jez235.
22. Hulten E, Agarwal V, Cahill M, et al. Presence of late gadolinium enhancement by cardiac magnetic resonance among patients with suspected cardiac sarcoidosis is associated with adverse cardiovascular prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e005001. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005001.
23. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. 2019. doi:10.1007/s12350-018-01582-y.
24. Terasaki F, Azuma A, Toshihisa Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Digest Version. *Circ J*. 2019;83(11):2329-88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
25. Kawai H, Sarai M, Kato Y, et al. Diagnosis of isolated cardiac sarcoidosis based on new guidelines. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2662-2671. doi:10.1002/ehf2.12853.
26. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437-47. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.019.
27. Skowasch D, Gaertner F, Marx N, et al. Diagnostics and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Consensus Paper of the German Respiratory Society (DGP) and the German Cardiac Society (DGK). *Pneumologie*. 2020;74(1):24-34. doi:10.1055/a-1031-4588.
28. Nagai S, Yokomatsu T, Tanizawa K, et al. Treatment with Methotrexate and Low-dose Corticosteroids in Sarcoidosis Patients with Cardiac Lesions. *Intern Med*. 2014;53(5):427-33. doi:10.2169/internalmedicine.53.0794.
29. Baker MC, Sheth K, Witteles R, et al. TNF-alpha inhibition for the treatment of cardiac sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):546-52. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.11.004.