

Современные подходы к диагностике и лечению саркоидоза сердца: результаты когортного исследования

Майрина С. В., Рыжкова Д. В., Митрофанова Л. Б., Рыжков А. В., Муртазалиева П. М., Моисеева О. М.

Цель. Провести анализ клинико-инструментальных данных у пациентов с документированным саркоидозом сердца, обозначив ключевые моменты диагностики и выбора оптимального метода лечения.

Материал и методы. За период с 2016 по 2021гг в когортное исследование по обращаемости включено 63 пациента (50,4±14,1 лет). На основании стандартного обследования выделено 15 пациентов (41±13 лет), которые продолжили обследование для подтверждения диагноза "саркоидоз сердца". Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением выполнена 10 пациентам, эндомикардиальная биопсия 7 пациентам. Всем пациентам выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой.

Результаты. Наиболее частым электрокардиографическим феноменом, который встречался в 53% случаев, была блокада правой ножки пучка Гиса. Желудочковые нарушения ритма и атриовентрикулярные блокады высоких градаций регистрировались в основном у пациентов с документированной активностью. Зоны региональных нарушений сократительной способности преимущественно выявлялись у пациентов с кардиальным фиброзом. Отсроченное контрастирование по данным МРТ сердца регистрировалось преимущественно интрамурально в области межжелудочковой перегородки и субэпикардиальных зонах боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). При анализе результатов ПЭТ нами установлено преимущественное накопление радиофармпрепарата в межжелудочковой перегородке (56%), боковой (44%) и передней (33%) стенках ЛЖ. Существенного улучшения глобальной сократительной способности ЛЖ на фоне иммуносупрессивной терапии, особенно, у пациентов со сниженной фракцией выброса, получено не было: исходно 49,2±10,1% vs 46,9±14,9% на фоне терапии (p=0,658).

Заключение. Определенная настороженность врача и соблюдение алгоритма ранней диагностики саркоидоза сердца позволяет минимизировать риски, связанные с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Напротив, в случае поздней диагностики даже применение агрессивной иммуносупрессивной терапии не приводит к улучшению глобальной сократительной способности миокарда, а зоны фиброза могут быть причиной развития жизнеугрожающих брадиаритмий и желудочковых нарушений ритма.

Ключевые слова: саркоидоз сердца, алгоритмы диагностики, терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Майрина С. В. — м.н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-0015-8620, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий, г.н.с. научно-исследовательского отдела ядерной медицины, ORCID: 0000-0002-7086-9153, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Рыжков А. В. — зав. отделением магнитно-резонансной томографии, ORCID: 0000-0001-5226-1104, Муртазалиева П. М. — м.н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-8459-7515, Моисеева О. М.* — д.м.н., г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
moiseeva@almazovcentre.ru

AB — атриовентрикулярный(ая), ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СН — сердечная недостаточность, T2-ВИ — T2 взвешенное изображение, ФВ — фракция выброса, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное контрастирование по данным магнитно-резонансной томографии сердца, SUV — стандартизированные значения поглощения.

Рукопись получена 28.11.2022

Рецензия получена 05.02.2023

Принята к публикации 20.02.2023



Для цитирования: 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. EDN SAUJLF

Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis: results of a cohort study

Mairina S. V., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B., Ryzhkov A. V., Murtazalieva P. M., Moiseeva O. M.

Aim. To analyze clinical and paraclinical data in patients with documented cardiac sarcoidosis, outlining the key points of diagnosis and selection of the optimal treatment.

Material and methods. For the period from 2016 to 2021, 63 patients (50,4±14,1 years) were included in the cohort study on negotiability. Based on a standard examination, 15 patients (41±13 years old) were selected, who continued the examination to confirm the diagnosis of cardiac sarcoidosis. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 10 patients, while endomyocardial biopsy in 7 patients. All patients underwent ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (PET).

Results. The most common (53%) electrocardiographic abnormality was right bundle branch block. Ventricular arrhythmias and high-grade atrioventricular block were recorded mainly in patients with documented activity. Regional contractility disorders were predominantly detected in patients with cardiac fibrosis.

Delayed contrast enhancement according to cardiac MRI was recorded mainly intramurally in the interventricular septum and subepicardial area of left ventricular (LV) lateral wall. When analyzing the PET results, we found the predominant radiopharmaceutical accumulation in the interventricular septum (56%), lateral (44%) and anterior (33%) LV walls. There was no significant improvement in global LV contractility against the background of immunosuppressive therapy, especially in patients with reduced ejection fraction: initially 49,2±10,1% vs 46,9±14,9% during therapy (p=0,658).

Conclusion. A certain apprehensive attitude of the doctor and adherence to the algorithm for early diagnosis of cardiac sarcoidosis allows minimizing the risks of fatal cardiovascular events. On the contrary, in the case of late diagnosis, even the use of aggressive immunosuppressive therapy does not lead to an improvement in global myocardial contractility, and fibrosis zones can cause life-threatening bradyarrhythmias and ventricular arrhythmias.

Keywords: cardiac sarcoidosis, diagnostic algorithms, therapy.

Relationships and Activities: none.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Mairina S. V. ORCID: 0000-0002-0015-8620, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Ryzhkov A. V. ORCID: 0000-0001-5226-1104, Murtazaliev P. M. ORCID: 0000-0002-8459-7515, Moiseeva O. M.* ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:

moiseeva@almazovcentre.ru

Received: 28.11.2022 **Revision Received:** 05.02.2023 **Accepted:** 20.02.2023

For citation: Mairina S. V., Ryzhkova D. V., Mitrofanova L. B., Ryzhkov A. V., Murtazaliev P. M., Moiseeva O. M. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis: results of a cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5301. doi:10.15829/1560-4071-2023-5301. EDN SAUJLF

Ключевые моменты

- Наиболее частым электрокардиографическим феноменом, который встречался в 53% случаев, была блокада правой ножки пучка Гиса. Глобальные (фракция выброса <50%) и региональные нарушения сократительной способности миокарда характерны как для пациентов с активным саркоидозом сердца, так и кардиальным фиброзом.
- Позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, наряду с несомненной диагностической ценностью, может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии.
- Существенного улучшения глобальной сократительной способности левого желудочка на фоне иммуносупрессивной терапии, особенно, у пациентов с исходно сниженной фракцией выброса, отмечено не было, что подчеркивает важность ранней диагностики саркоидоза сердца.

Саркоидоз — это системное гранулематозное заболевание, поражающее преимущественно легкие (в 90% случаев), а также лимфатические узлы (10-20%), кожу (15%), глаза (10-30%), печень (20-30%) и ряд других органов, в т.ч. сердце [1]. Несмотря на неуклонно растущее за последние десятилетия количество публикаций, посвященных саркоидозу, этиология и патофизиология этого заболевания остаются мало изучены. Наряду с аутоиммунной природой саркоидоза, все чаще обсуждается роль дисрегуляции иммунного ответа, нарушений процессов аутофагии и участия инфламасом в патогенезе заболевания, которые активно рассматриваются в качестве дополнительных мишеней для терапевтического воздействия [2].

Саркоидоз сердца как один из вариантов гигантоклеточного миокардита относится к редким воспалительным заболеваниям миокарда с крайне неблагоприятным прогнозом и варибельным дебютом заболевания, что затрудняет его диагностику. Наличие

Key messages

- The most common ECG abnormality, which occurred in 53% of cases, was right bundle branch block. Global (ejection fraction <50%) and regional myocardial contractility disorders are characteristic of both patients with active cardiac sarcoidosis and cardiac fibrosis.
- Positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, along with its undoubted diagnostic value, can be used to evaluate the therapy effectiveness.
- There was no significant improvement in global left ventricular contractility during immunosuppressive therapy, especially in patients with initially reduced ejection fraction, which emphasizes the importance of early diagnosis of cardiac sarcoidosis.

ранее диагностированных экстракардиальных проявлений саркоидоза при соблюдении алгоритма обследования и определенной настороженности врача существенно упрощает диагностику вовлечения сердца в патологический процесс¹.

Поражение сердца, выявляемое у 20-25% больных с саркоидозом, как правило, бывает бессимптомным или малосимптомным. Клинически значимые кардиальные проявления встречаются в 5% случаев и связаны с развитием жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма (ЖНР), нарушений проводимости высоких градаций, сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти, что подчеркивает важность своевременной диагностики данной патологии, особенно, при изолированных вариантах саркоидоза сердца [1, 3].

Цель настоящей работы — провести анализ клинико-инструментальных данных у пациентов с документированным саркоидозом сердца, обозначив ключевые моменты диагностики и выбора оптимального метода лечения.

¹ Рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по ведению больных с саркоидозом, 2022.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с саркоидозом сердца

Показатели	Пациенты с саркоидозом сердца, n=15
Возраст, лет	41,0±13,0
Женский пол, n (%)	9 (60%)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±4,4
Анамнез экстракардиального саркоидоза	
— легкие	11 (73%)
— внутригрудные лимфатические узлы	10 (67%)
— саркоидоз кожи	8 (53%)
— печень/селезенка	2 (13%)
— почки	1 (7%)
— костный или суставной саркоидоз	1 (7%)
Длительность заболевания, лет	7 (4; 8)
Время от момента развития заболевания до постановки диагноза саркоидоза сердца, лет	2,0 (0,5; 6,0)
Варианты дебюта саркоидоза сердца	
— ЖНР, n (%)	11 (73%)
— в т.ч. устойчивая ЖТ, n (%)	9 (60%)
— АВ-блокады 2-3 степени, n (%)	3 (20%)
— сердечная недостаточность III-IV ФК, n (%)	9 (60%)
Методы оценки активности саркоидоза сердца	
— МРТ сердца, n (%)	10 (67%)
— ПЭТ с 18F-ФДГ, n (%)	15 (100%)
— ЭМБ, n (%)	7 (47%)

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный(ая), ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ФК — функциональный класс, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Материал и методы

За период с 2016 по 2021гг в когортное исследование по обращаемости включено 63 пациента в возрасте 21-74 (50,4±14,1) лет, из которых 65% женщин (n=43). Все исследования с участием пациентов были выполнены в соответствии с нормами Хельсинкской декларации, после подписания информированного согласия.

Диагноз саркоидоза подтверждался в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения России (2019). Диагностика саркоидоза сердца проводилась на основании диагностических критериев, предложенных Японским циркуляторным обществом [4].

На основании диагностических критериев с помощью стандартного электрокардиографического (ЭКГ) и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования (Vivid 7, GE, США) из общей выборки выделено 15 пациентов (средний возраст 41±13 лет), которые продолжили обследование для подтверждения диагноза "саркоидоз сердца". Среди включенных в исследование 73% больных были направлены врачами других специальностей и имели в анамнезе морфологически подтвержденный внекардиальный саркоидоз. Четверо пациентов были госпитализированы в НМИЦ в связи с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и/или проводимости. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением (гадовист Gd-DO3A

0,2 мл/кг массы тела) на высокопольном Magnetom Trio A Tim 3,0 T (Siemens) выполнена 10 пациентам. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) проводилась в 15 случаях, эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) — у 7 пациентов. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Описательная статистика использовалась для учета демографических и клинических характеристик. Непрерывные переменные представлены как среднее значение и стандартное отклонение или как медиана и межквартильный диапазон в зависимости от типа распределения, тогда как категориальные данные были выражены в виде частот и процентов. Сравнение исходных данных пациентов было выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Для сравнения данных двух зависимых выборок использован тест Уилкоксона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с помощью пакета статистического программного обеспечения Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Результаты

Проводя анализ клинико-инструментальных данных пациентов с документированным саркоидозом сердца, мы попытались выявить ряд специфических

Таблица 2

Клинико-инструментальные данные и результаты морфологических исследований в зависимости от активности гранулематозного процесса

Показатели	Активное воспаление в миокарде, n=9	Данных за активный процесс в миокарде нет, n=6	Достоверность различий
Возраст	38 (32; 47)	37,5 (32; 63)	0,776
Женский пол, n (%)	7 (78%)	2 (33%)	0,119
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9±4,9	28,0±4,0	0,864
Анамнез экстракардиального саркоидоза	4 (44%)	5 (83%)	0,168
Время от момента развития заболевания до постановки диагноза саркоидоза сердца, лет	1 (0,5; 3,0)	2,5 (2,0; 6,0)	0,388
ЖНР, в т.ч. устойчивая ЖТ, n (%)	8 (73%)	1 (17%)	0,011
АВ-блокады 2-3 степени, n (%)	2 (22%)	1 (17%)	0,659
Блокады ножек пучка Гиса, n (%)	7 (78%)	4 (67%)	0,538
СН III-IV ФК, n (%)	5 (56%)	4 (67%)	0,545
Эхокардиография, n=15			
Диаметр ЛП, мм	38,5 (37; 40,5)	43,5 (36; 48)	0,345
КДР ЛЖ, мм	51,5 (47,5; 56)	63 (56; 66)	0,059
КСР ЛЖ, мм	33 (29; 43)	52 (37; 55)	0,093
ФВ ЛЖ, %	52 (38,5; 58,5)	41 (26; 48)	0,228
МЖП, мм	11,5 (10; 13,5)	9,5 (8; 10,0)	0,142
Ve/Va	1,08±0,32	1,35±0,73	0,639
Размер ПЖ парастернальный, мм	29 (24; 33)	38 (34; 39)	0,030
Магнитно-резонансная томография сердца, n=10			
	n=5	n=5	
LGE(+) + T2-ВИ (+), n (%)	5 (100%)	1 (20%)	0,024
LGE(+), n (%)	5 (100%)	5 (100%)	
ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой, n=15			
Накопление РФП в миокарде, n (%)	9 (60%)	6 (40%)	<0,0001
Терапия			
иАПФ/АРНИ, n (%)	8 (88,9%)	5 (83,3%)	0,657
Амиодарон, n (%)	6 (66,7%)	1 (16,7%)	0,084
ИКД, n (%)	5 (55,6%)	1 (16,7%)	0,238
Глюкокортикостероиды, n (%)	9 (100%)	2 (33,3%)	0,011

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный(ая), иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РФП — радио-фарм препарат, СН — сердечная недостаточность, T2-ВИ — T2 взвешенное изображение, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия, Ve/Va — соотношение скоростей раннего пассивного и позднего предсердного наполнения, LGE — отсроченное контрастирование.

признаков, знание которых помогло бы практикующему врачу в своевременной постановке диагноза.

Представители женского пола превалировали среди всех пациентов с саркоидозом, но их число было максимальным в подгруппе с активной формой заболевания (табл. 2). Наименьший интервал времени от дебюта заболевания до постановки диагноза был выявлен в подгруппе с активным саркоидозом сердца.

Наиболее частым ЭКГ феноменом, который встречался в 53% случаев (n=8), была блокада правой ножки пучка Гиса, наиболее часто выявляемая (n=6,67%) у пациентов с активным воспалительным процессом. Напротив, блокада левой ножки пучка Гиса была представлена только у 3 из 6 паци-

ентов (50%), у которых в дальнейшем активность не была подтверждена с помощью ПЭТ с 18F-ФДГ. Атриовентрикулярные (АВ) блокады высоких градаций зарегистрированы только у 3 пациентов, причем у 2 на фоне активности специфического процесса. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении ЖНР, которые регистрировались в основном у пациентов с документированной активностью (табл. 2).

ЭхоКГ традиционно используется в качестве основного скринингового метода диагностики сердечного саркоидоза. ПЭТ-негативные пациенты имели не только большую длительность заболевания, но и более выраженные структурно-функциональные изменения как левых, так и правых камер сердца.

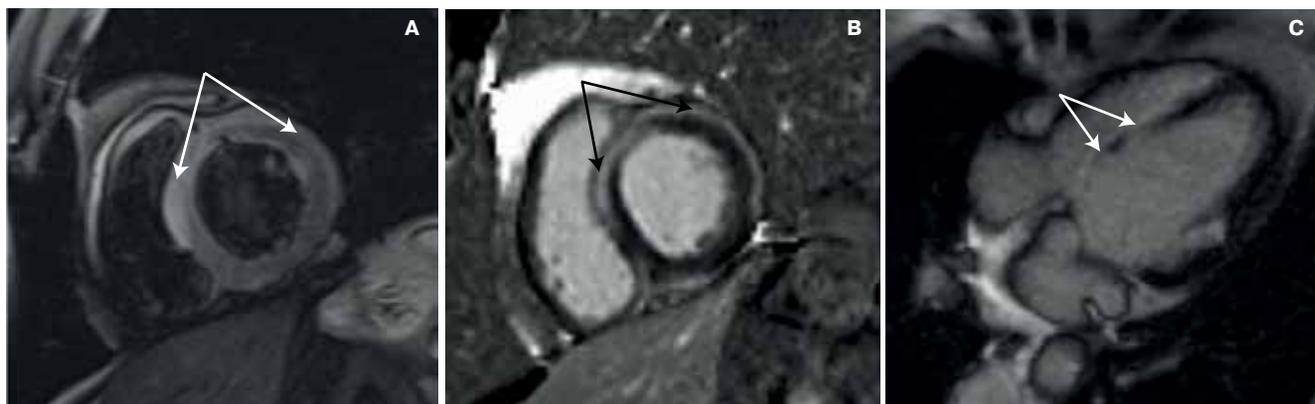


Рис. 1. МРТ пациента с изолированным саркоидозом сердца: **А.** TIRM импульсная последовательность, отек миокарда в области МЖП и в субэпикардиальных отделах боковой стенки; **В.** Накопление контрастного вещества интрамурально в МЖП и субэпикардиальных отделах боковой стенки; **С.** Зоны повышения интенсивности сигнала в МЖП за счет совпадения зон отсроченного контрастирования с отеком миокарда.

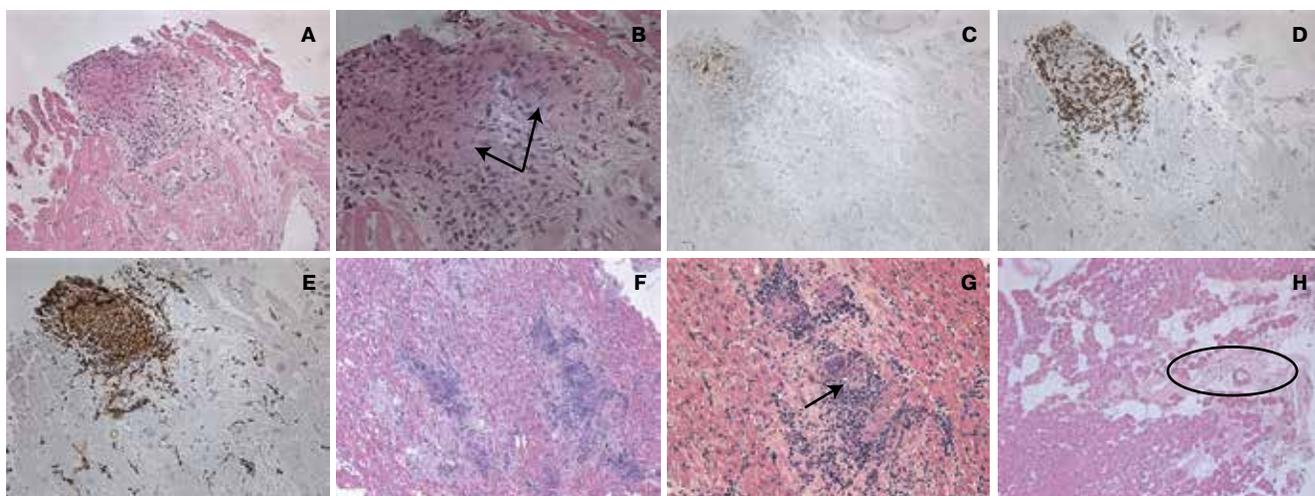


Рис. 2. ЭМБ пациентов с саркоидозом сердца. **А-Е.** Больная Р., 33 года. **А.** Гранулема без некроза; окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$. **В.** Гранулема в центре представлена гигантскими многоядерными клетками (отмечены стрелками), эпителиоидными клетками, а по периферии — лимфоцитами; окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$. **С.** Экспрессия CD68 в эпителиоидных клетках, макрофагах и гигантских многоядерных клетках; **Д.** Экспрессия CD3 на лимфоцитах по периферии гранулемы; **Е.** Экспрессия HLA-DR на клетках гранулемы и капиллярах; $\times 200$. **Ф-Г.** Больной Б., 55 лет. Гранулематозный миокардит. **Ф.** Штампованные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками; $\times 100$. **Г.** Тельца Шауманна и астероидные тельца (указано стрелкой) в гигантских многоядерных клетках гранулемы; $\times 200$. **Н.** Больной Г. Фибрированная гранулема (обведена овалом); гематоксилин и эозин; $\times 100$.

Зоны региональных нарушений сократительной способности преимущественно выявлялись у пациентов с кардиальным фиброзом по сравнению с пациентами, имевшими документированную активность: 100% vs 55,6%, соответственно, $p=0,103$.

В соответствии с МРТ критериями, предложенными экспертами Европейского общества кардиологов, диагноз воспалительного заболевания миокарда наиболее вероятен, если присутствуют отек миокарда на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и отсроченное контрастирование (LGE) [5]. У всех пациентов с документированным саркоидозом сердца подтверждено наличие LGE(+), преимущественно локализованного интрамурально в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и субэпикардиаль-

ных зонах боковой стенки левого желудочка (ЛЖ). Только у ПЭТ-положительных пациентов зоны LGE(+) совпадали с отеком миокарда на T2-ВИ, образуя за счет повышения интенсивности сигнала своеобразные узлы в базальной части МЖП (рис. 1).

В пяти клинических случаях на основании выявления лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и типичных штампованных гранул с эпителиоидными многоядерными клетками в биоптатах миокарда подтвержден диагноз активного гранулематозного миокардита (рис. 2). У 2 пациентов, которым выполнялась ЭМБ, выявлена рубцовая стадия гранулемы с заместительным фиброзом и незначительным количеством инфильтрирующих лимфоцитов.

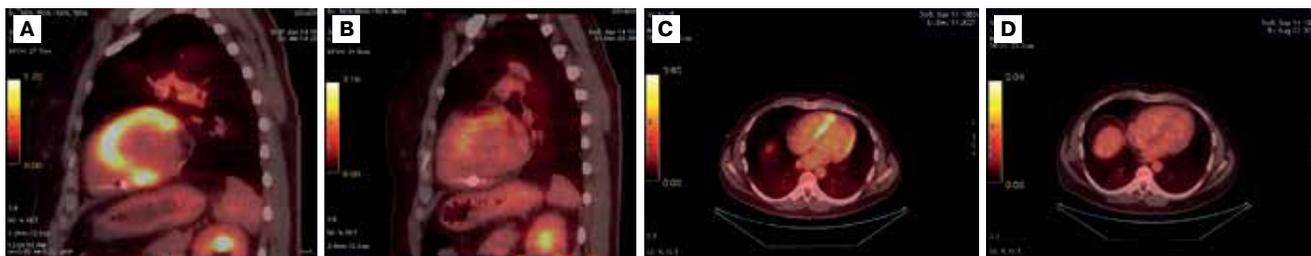


Рис. 3. ПЭТ сердца с 18F-ФДГ: пациент 1 **A** — исходные данные, **B** — признаки активности воспалительного процесса на фоне лечения глюкокортикостероидами в течение 6 мес.; пациент 2 **C** — исходные данные, **D** — отсутствие данных за активность специфического процесса через 6 мес. на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии (преднизолон + метотрексат).

ПЭТ с 18F-ФДГ широко используется для диагностики саркоидоза сердца и других более редких вариантов мультиорганного поражения [6]. При анализе ПЭТ преимущественное накопление радиофармпрепарата выявлено в МЖП (56%), боковой (44%) и передней (33%) стенках ЛЖ (рис. 3). В соответствии с рекомендациями общества ядерной медицины и молекулярной визуализации стандартизированные значения поглощения (SUV) 18F-ФДГ могут выступать в качестве индикатора активности саркоидоза, но реальные пороговые значения данного показателя для диагностики саркоидоза пока не определены. Вместе с тем получены убедительные доказательства, что ПЭТ с 18F-ФДГ, наряду с несомненной диагностической ценностью, имеет важное прогностическое значение и может быть использована для оценки эффективности проводимой терапии [7].

Все пациенты с верифицированным диагнозом саркоидоза сердца получали стандартную терапию СН: бета-адреноблокаторы — 80%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор — 86%, антагонисты альдостерона — 53%, петлевые диуретики — 53%. Терапия преднизолоном в дозе 0,5-1 мг/кг веса в зависимости от степени тяжести основного заболевания проводилась в стероид-сберегающем режиме, т.е. в сочетании с метотрексатом в дозе 15 мг/нед. Снижение дозы преднизолона начинали через 2-6 нед. в зависимости от клинической ситуации и в дальнейшем определяли путем повторных ПЭТ исследований, проводимых с интервалом в 3-6 мес. После получения ПЭТ-негативных результатов терапия метотрексатом отменялась, и пациенты оставались на поддерживающей дозе преднизолона 5-10 мг/сут. Попытка отменить поддерживающую терапию преднизолоном у 2 пациентов привела к рецидиву заболевания. Пациентам со сниженной <35% фракцией выброса (ФВ), жизнеугрожающими ЖНР и/или брадиаритмиями имплантация кардиовертера-дефибрилятора (ИКД) проводилась параллельно с инициацией иммуносупрессивной терапии (n=4). У 6 пациентов купирование воспалительного процесса не привело к снижению частоты ЖНР,

что потребовало проведения радиочастотной абляции в "холодном" периоде. Существенного улучшения глобальной сократительной способности ЛЖ на фоне иммуносупрессивной терапии, особенно, у пациентов с исходно сниженной ФВ, получено не было: $49,2 \pm 10,1\%$ vs $46,9 \pm 14,9\%$ ($p=0,658$) на фоне терапии.

Обсуждение

Среди включенных в исследование преобладали пациенты женского пола как в общей группе документированного саркоидоза, так и группе саркоидоза сердца. По данным университета Цинциннати (США) пациенты женского пола имели в 2 раза меньшую частоту поражения сердца по сравнению с мужчинами [8], тогда как в Японии саркоидоз сердца в большей степени распространен среди женщин среднего и старшего возраста [4]. Открытым остается вопрос, обусловлены ли гендерные различия в нашей выборке особенностями российской популяции или они связаны с ограниченным числом наблюдений?

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор не сформировано единое представление об алгоритме диагностики саркоидоза сердца. По мнению ряда экспертов, все пациенты с экстракардиальным саркоидозом должны проходить скрининг на вовлечение сердца в патологический процесс, т.к. риск развития сердечно-сосудистых осложнений при этой патологии значительно превышает общепопуляционные показатели [9]. В настоящее время существует несколько клинических сценариев, которые позволяют предположить диагноз саркоидоза сердца. У пациентов с ранее диагностированным экстракардиальным саркоидозом появление перебоев в работе сердца, обморочных состояний, изменений на ЭКГ в виде желудочковых, реже суправентрикулярных нарушений ритма, нарушений проводимости (блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокады) и ЭхоКГ феноменов, таких как региональные и глобальные нарушения сократительной способности, требует дополнительного обследования для исключения поражения сердца. Таким образом, примененный в нашем исследовании скрининговый алгоритм, вклю-

чающий анализ клинико-анамнестических данных, результатов ЭКГ, в т.ч. суточного мониторинга ЭКГ, и ЭхоКГ данных, позволил выявить пациентов с сердечным саркоидозом. Наибольшие трудности в плане диагностики поражения сердца представляют пациенты без предшествующего анамнеза саркоидоза. Поэтому у пациентов, особенно ≤ 60 лет, с жизнеугрожающими ЖНР, картиной недавно возникшей СН и АВ-блокадами высоких градаций при проведении дифференциального диагноза должен исключаться изолированный саркоидоз сердца. Неожиданным для нас было отсутствие различий по данным ЭКГ, ЭхоКГ между пациентами с изолированным саркоидозом сердца и поражением сердца на фоне экстракардиальных проявлений. Вероятно, подобное сходство обусловлено различиями в длительности заболевания, которое предопределяет трансформацию активных гранул в очаговый фиброз и, наряду с активным воспалением, самостоятельно может быть причиной прогрессирования СН, возникновения нарушений ритма и проводимости.

По мнению экспертов Японского циркуляторного общества, наибольшую специфичность (100%) для саркоидоза сердца имеет истончение МЖП (≤ 4 мм на расстоянии 10 мм от фиброзного кольца аортального клапана). Однако чувствительность данного феномена остается крайне низкой (12,6%) [4]. В подтверждение низкой его чувствительности свидетельствует и тот факт, что ни у одного из обследованных нами пациентов он не обнаружен. Напротив, у ряда пациентов наблюдалась гипертрофия МЖП в базальных отделах, что, вероятно, связано с активным воспалением и отеком миокарда. Глобальные (ФВ $< 50\%$) и региональные нарушения сократительной способности миокарда вследствие неравномерного распределения гранул, а также формирование аневризм ЛЖ, сегодня приняты в качестве больших ЭхоКГ критериев диагностики саркоидоза сердца, наряду с истончением МЖП [4]. Дилатация правых камер сердца, выявляемая в нашем исследовании в основном у пациентов с неактивной формой заболевания, также может указывать на специфический генез поражения миокарда.

ЭМБ остается "золотым стандартом" диагностики саркоидоза сердца [10]. Однако очаговый гранулематозный процесс в миокарде ассоциирован с низкой диагностической ценностью ЭМБ ($< 25\%$). Выявление неказеозных эпителиоидноклеточных гранул в биоптатах миокарда, как правило, указывает на диффузный характер поражения миокарда и, соответственно, на неблагоприятный прогноз. Об этом свидетельствуют и результаты нашего исследования, в котором не выявлено прироста ФВ на фоне проводимой терапии.

Внедрение современных методов неинвазивной диагностики, таких как МРТ сердца и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ,

способствовало более раннему выявлению саркоидоза сердца. Хотя LGE при проведении МРТ сердца и не является специфическим признаком, его появление в интрамуральных и/или эпикардиальных зонах в сочетании с субэндокардиальным накоплением в базальных отделах МЖП и боковой стенки может повышать специфичность диагностики саркоидоза сердца. Метаанализ клинико-морфологических сопоставлений 649 клинических случаев показал, что МРТ сердца обладает 93% чувствительностью и 85% специфичностью для диагностики данной патологии [11]. Интерпретация данных МРТ сердца у пациентов с подозрением на саркоидоз должна включать оценку аномалий движения миокарда, увеличения толщины или фокального истончения стенки ЛЖ, а также расположения и степени выраженности LGE и отека миокарда. Однако LGE не позволяет отличить активное воспаление от фиброзных изменений. Поэтому только высокая интенсивность сигнала на T2-ВИ говорит об активности воспалительного процесса. Повторная МРТ сердца может выявить уменьшение размера и/или тяжести LGE-позитивных зон по мере того, как на фоне лечения будет уменьшаться отек миокарда. Тем не менее целесообразность выполнения парных МРТ для подтверждения эффективности проводимой терапии пока не подтверждена [4].

Согласно рекомендациям по диагностике саркоидоза сердца, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ имеет чувствительность 89% и специфичность 78% [4]. Однако в более поздних публикациях при анализе 13 исследований, где результаты ПЭТ сопоставлялись с ЭМБ, чувствительность метода в диагностике активного воспаления при саркоидозе варьировала 89 до 100% [6]. В связи с гетерогенностью исследуемой популяции, о чем свидетельствуют и результаты нашего исследования, истинная специфичность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ явно недооценена. Для саркоидоза сердца характерна метаболическая активность в базальных (91%) и срединных (35,8%) отделах ЛЖ, а также в области верхушки (11,9%). Накопление радиофармпрепарата в правом желудочке встречается крайне редко (9%). Хотя SUV ^{18}F -ФДГ не имеют диагностической ценности, максимальные значения SUV $> 5,4$ и средние $> 4,9$ ассоциированы с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений, таких как желудочковая тахикардия, полная АВ-блокада, потребность в ИКД и СН III-IV функционального класса [12]. В связи с высокой воспроизводимостью метода серийные ПЭТ принято использовать для оценки эффективности проводимой терапии. В частности, в нашем исследовании отрицательные результаты ПЭТ-сканирования были основанием для редукции иммуносупрессивной терапии.

Учитывая высокий риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений при саркоидозе сердца, им-

плантация ИКД рекомендуется пациентам с ФВ $\leq 35\%$ в качестве первичной профилактики (I класс рекомендаций), а в качестве вторичной профилактики — при наличии устойчивой желудочковой тахикардии (I класс рекомендаций) или полной АВ-блокады (IIa класс рекомендаций) даже в условиях активного воспалительного процесса (ПЭТ или ЭМБ-позитивные пациенты) [13]. Напротив, у ПЭТ-негативных пациентов ИКД должна обсуждаться даже при ФВ $>35\%$ в случаях выявления LGE по данным МРТ сердца или индуцибельной устойчивой желудочковой тахикардии (IIa класс рекомендаций). У пациентов с ИКД проведение радиочастотной абляции в специализированных центрах может обсуждаться при устойчивой желудочковой тахикардии или развитии электрического шторма (IIb класс рекомендаций).

Эксперты Японского циркуляторного общества рекомендуют глюкокортикостероиды в качестве первой линии терапии при саркоидозе сердца в стартовой дозе преднизолона 0,5–1 мг/кг веса с последующим снижением на 5 мг ежемесячно до достижения поддерживающей дозы 5–10 мг в день к 6 мес. терапии [4]. Однако тяжесть клинических проявлений может потребовать назначения и более высоких доз стероидов. Поэтому раннее добавление стероид-сберегающего агента, в качестве которого часто используется метотрексат в дозе 10–20 мг/нед., позволяет минимизировать побочные эффекты стероидной терапии и в более короткие сроки достиг-

нуть ремиссии [14]. В связи с тяжестью клинических проявлений заболевания в нашем исследовании все пациенты с активным саркоидозом получили комбинированную иммуносупрессивную терапию. Однако при снижении дозы преднизолона мы руководствовались принципами лечения больных с гранулематозным миокардитом [5].

Ограничения исследования. Ограниченный объем выборки не позволил оценить диагностическую и прогностическую ценность различных методов обследования пациентов с подозрением на саркоидоз сердца. Поэтому данное исследование носит в основном описательный характер.

Заключение

Определенная осторожность врача и соблюдение алгоритма ранней диагностики саркоидоза сердца позволяют минимизировать риски, связанные с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Напротив, в случае поздней диагностики даже применение агрессивной иммуносупрессивной терапии не приводит к улучшению глобальной сократительной способности миокарда, а зоны фиброза могут быть причиной развития жизнеугрожающих брадиаритмий и ЖНР.

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

Литература/References

- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383:1155-67. doi:10.1016/S0140-6736(13)60680-7.
- Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med*. 2021;385:1018-32. doi:10.1056/NEJMra2101555.
- Voronkova OO, Tsvetkova OA, Avdeev SN, et al. Sarcoidosis with Cardiac Involvement and Monoclonal Gammopathy. *Kardiologiya*. 2020;60(4):151-6. (In Russ.) Воронкова О.О., Цветкова О.А., Авдеев С.Н. и др. Саркоидоз с поражением сердца и моноклональной гаммапатией. *Кардиология*. 2020;60(4):151-6. doi:10.18087/cardio.2020.4.n712.
- Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Digest Version. *Circ J*. 2019;83:2329-88. doi:10.1253/circj.CJ-19-0508.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-48. doi:10.1093/eurheartj/ehd210.
- Vender RJ, Aldahham H, Gupta R. The role of PET in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28:485-91. doi:10.1097/MCP.0000000000000892.
- Elwazir MY, Bois JP, Abou Ezzeddine OF, Chareonthitawee P. Imaging and Quantification of Cardiac Sarcoidosis. *Semin Nucl Med*. 2020;50:283-94. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.03.005.
- Zhou Y, Lower EE, Li HP, et al. Cardiac Sarcoidosis: The Impact of Age and Implanted Devices on Survival. *Chest*. 2017;151:139-48. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1457.
- Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, et al. Long-Term Adverse Cardiac Outcomes in Patients with Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:767-77. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.038.
- Gilotra NA, Griffin JM, Pavlovic N, et al. Sarcoidosis-Related Cardiomyopathy: Current Knowledge, Challenges, and Future Perspectives State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2022;28:113-32. doi:10.1016/j.cardfail.2021.06.016.
- Zhang J, Li Y, Xu Q, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2018;2018:7457369. doi:10.1155/2018/7457369.
- Flores RJ, Flaherty KR, Jin Z, Bokhari S. The prognostic value of quantitating and localizing F-18 FDG uptake in cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2020;27:2003-10. doi:10.1007/s12350-018-01504-y.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
- Giblin GT, Murphy L, Stewart GC, et al. Cardiac Sarcoidosis: When and How to Treat Inflammation. *Card Fail Rev*. 2021;7:e17. doi:10.15420/cfr.202116.