

КАРДИАЛЬНЫЙ САРКОИДОЗ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

доц. кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка ФИПО
к.м.н. Ракитская И.В.,
зав. кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядыка ФИПО
доц., к.м.н. Тарадин Г.Г.

Донецк - 2020



JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis

Performance of diagnostic criteria in patients clinically judged to have cardiac sarcoidosis: Is it time to regroup?



AMERICAN
DOCUMENT

Manuel L. Ribeiro Neto, MD,^a Christine Jellis, MD, PhD,^b Rory Hachamovitch, MD, MSc,^b Allison Wimer, RRT,^a Kristin B. Highland, MD,^a Debasis Sahoo, MBBS, MD,^a Joseph E. Khabbaza, MD,^a Aman Pande, MD,^a Akhil Bindra, MD,^a Brian D. Southern, MD,^a Joseph G. Parambil, MD,^a Thomas D. Callahan, MD,^b Emer Joyce, MD, PhD,^c and Daniel A. Culver, DO^a *Cleveland, OH and Dublin, Ireland*

Diagnosis and Detection of Sarcoidosis

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Ⓔ Elliott D. Crouser*, Lisa A. Maier*, Kevin C. Wilson*, Catherine A. Bonham, Adam S. Morgenthau, Karen C. Patterson, Eric Abston, Richard C. Bemstein, Ron Blankstein, Edward S. Chen, Daniel A. Culver, Wonder Drake, Marjolein Drent, Alicia K. Gerke, Michael Ghobrial, Praveen Govender, Nabeel Hamzeh, W. Ennis James, Marc A. Judson, Liz Kellemeier, Shandra Knight, Laura L. Koth, Venerino Poletti, Subha V. Raman, Melissa H. Tukey, Gloria E. Westney, and Robert P. Baughman; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Clinical Problems

Саркоидоз – редкое воспалительное заболевание неизвестной этиологии с вовлечением многих органов и систем, в основном лимфатической системы, легких, глаз, кожи и нечасто сердца.

Неказеозные гранулемы являются отличительным гистопатологическим признаком данного заболевания.

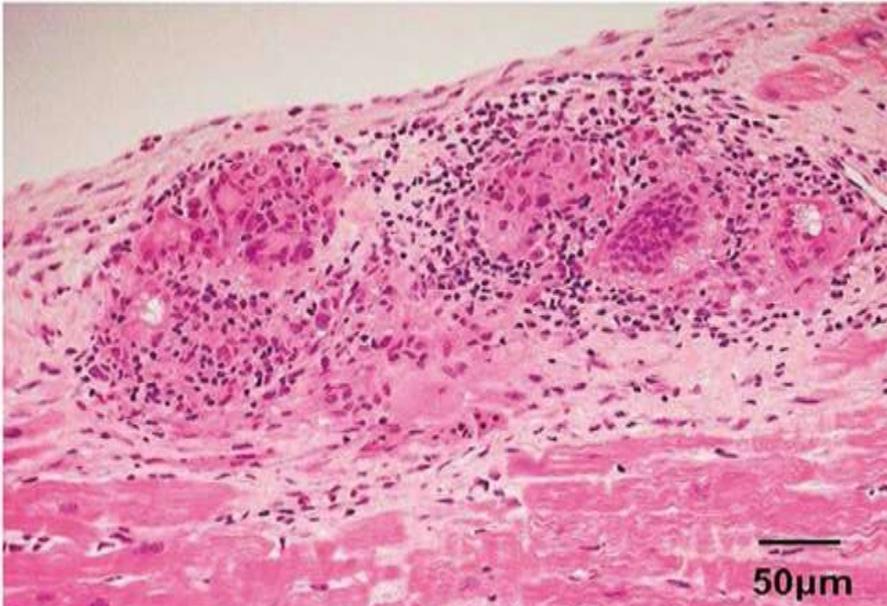


Рисунок 1. Гистопатологическое описание кардиального саркоидоза: гранулемы содержат многоядерные гигантские клетки, окруженные лимфоцитами и эпителиоидными клетками

Эпидемиология

Заболевание встречается во всем мире, его распространенность варьирует от 4,7 до 64 случаев на 100 тыс. с максимальной частотой встречаемости в северной Европе и у афроамериканцев, преимущественно у женщин.

В Российской Федерации заболеваемость саркоидозом составляет от 2 до 7 чел. на 100 тыс. взрослого населения, а распространенность – от 22 до 47 чел. на 100 тыс. взрослого населения.

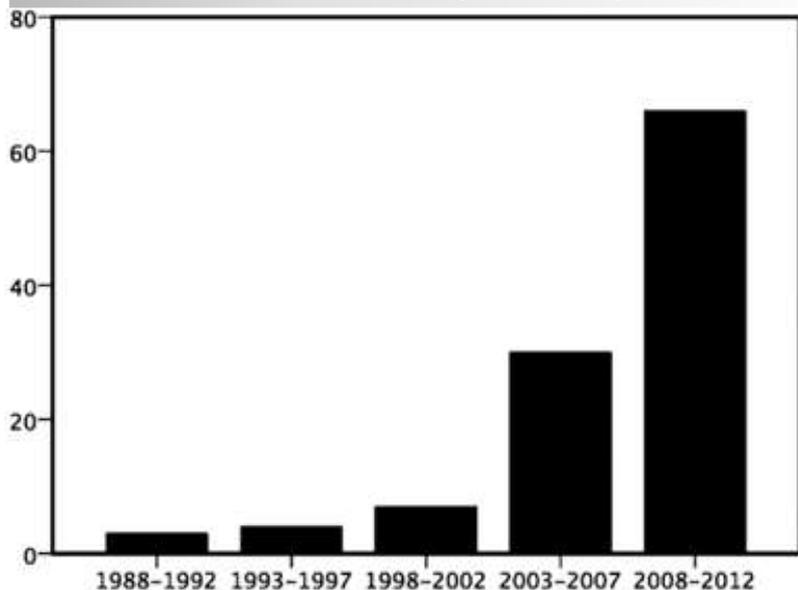
Чаще (в 70% случаев) заболевание наблюдается у пациентов в возрасте от 25 до 60 лет, реже у лиц <15 и >70 лет.

Кардиальный саркоидоз: эпидемиология

Клинические проявления вовлечения сердца (кардиальный саркоидоз, КС) имеются приблизительно у **5% пациентов** с саркоидозом.

Однако по результатам некоторых исследований аутопсийного материала и с применением визуализирующих методик считается, что распространенность субклинического КС гораздо выше, составляя 25%.

Имеется сведения о том, что саркоидоз может ограничиваться только клиническими проявлениями со стороны сердца, что пролонгирует его диагностику.



Число новых случаев кардиального саркоидоза, диагностированных за 5-летний период с 1988 по 2012 гг. (данные ретроспективного исследования, проведенного в Финляндии), R.Kandolin et al., 2015 г.

Этиология

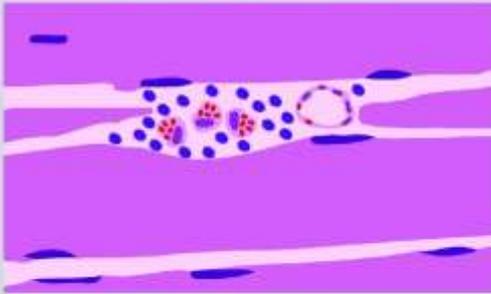
Этиология саркоидоза остается неустановленной, но считается, что на заболеваемость этой патологией оказывают воздействие как генетическая предрасположенность, так и влияние окружающей среды.

Актуальная на текущий момент гипотеза полагает, что саркоидоз развивается у генетически предрасположенных лиц, которые подверглись воздействию пока еще неизвестному фактору (в дальнейшем – антигену) окружающей среды.

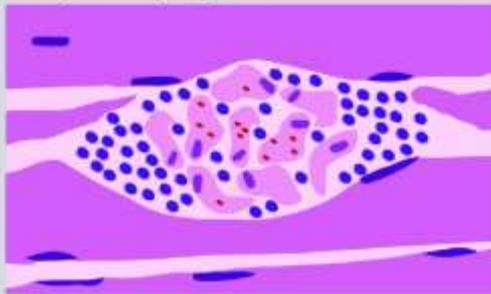
С 1970 до 1990 г. японские ученые пытались выделить из лимфатических узлов, полученных от пациентов с саркоидозом, микроорганизмы, являющиеся причиной заболевания. По результатам своих исследований авторы сообщили, что у пациентов с саркоидозом концентрация ***Propionibacterium acnes***, симбионтной бактерии (условно-патогенного микроорганизма) в микробиоме кожи человека, была выше, чем в контрольной группе. Также в группе больных саркоидозом концентрация ДНК ***P. acnes*** и ***Propionibacterium granulosum*** превышала таковые в контрольной группе.

Однако все еще не ясно, действительно ли эта разновидность ***Propionibacterium*** является истинной причиной саркоидоза, так как антимикробные агенты, разработанные в более ранний период, были не эффективны, и эпителиоидная гранулема могла остаться в живых и пролиферировать, в отличие от истинной ***P. acnes***.

Ранний воспалительный очаг



Незрелая гранулема



Зрелая гранулема



-  : лимфоцит
-  : макрофаг с *P. acnes*
-  : эпителиоидная клетка
-  : многоядерная гиг. клетка
-  : капиллярный сосуд
-  : волокно миокарда

Гранулема начинает свое формирование в виде скопления лимфоцитов и макрофагов с внутриклеточными *P. acnes* (ранний очаг воспаления). Подобная картина наблюдается в минимальных и массивных очагах воспаления образцов ткани с КС. Макрофаги видоизменяют эпителиоидные клетки и организуются в клеточные кластеры (незрелые гранулемы). Дальнейшее прогрессирование воспаления приводит к образованию шароподобных кластеров клеток и слиянию макрофагов в гигантские клетки с и без внутриклеточных *P. acnes* (зрелая гранулема).

Схематическое представление гранулематозного воспаления, инициированного *P. acnes*

Саркоидоз

Латентная инфекция

эндогенная
активация

Внутриклеточная
пролиферация

аллергическая
реакция

Гранулематозное
воспаление

Новая инфекция в
очаге повреждения

**Обострение
заболевания**

Поствоспалительный
фиброз
Новая вспышка
воспаления

**Механизм прогрессирования заболевания
при кардиальном саркоидозе**

**Распространение
повреждения**

Клинические проявления кардиального саркоидоза

Клинические проявления КС зависят от локализации, выраженности (распространенности) и активности заболевания.

Главными проявлениями являются нарушения сердечной деятельности с развитием желудочковых аритмий, сердечной недостаточности, включая внезапную сердечную смерть.

При этом, пациенты, как правило, имеют выраженные симптомы, преобладающие обычно над экстракардиальными проявлениями саркоидоза.

Клинические проявления

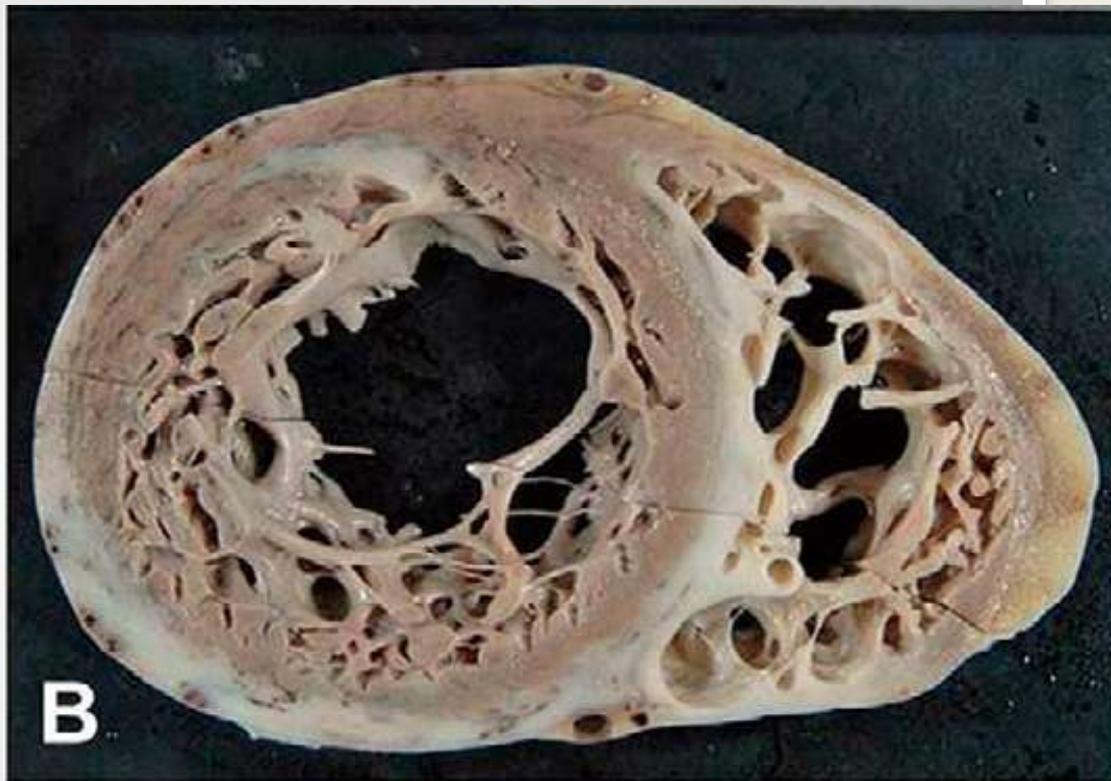
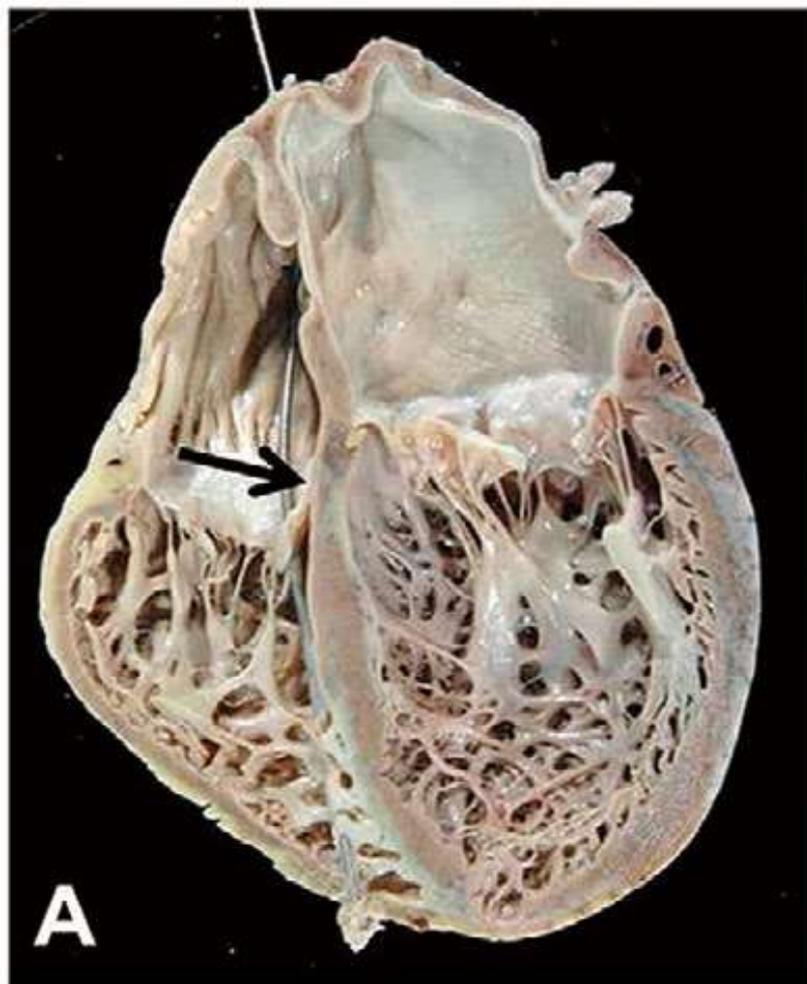
Различают варианты КС:

Фульминантный (инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок и внезапная сердечная смерть)

Быстро прогрессирующий (с нарастанием тяжести кардиальных проявлений до критического уровня в течение максимум 1-2 года) и

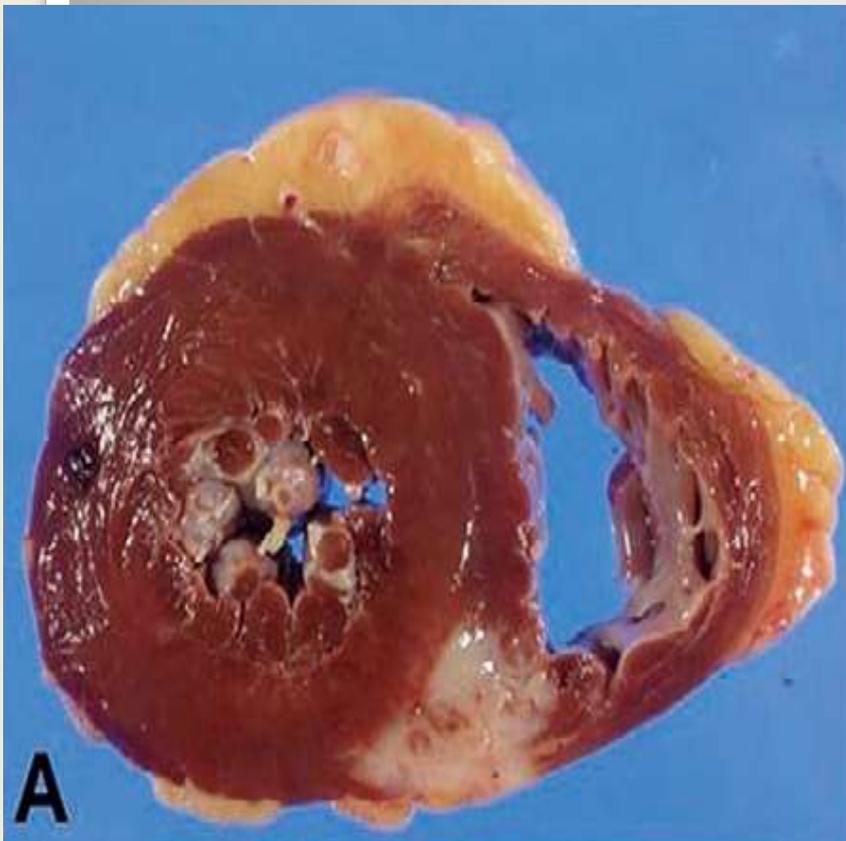
Медленно прогрессирующий (хроническое течение с рецидивами и улучшениями)

Макропрепарат сердца при аутопсии пациента с кардиальным саркоидозом



А – истончение межжелудочковой перегородки (указано стрелкой)
В - двустороннее утолщение стенок желудочков

Аутопсийный материал пациента с кардиальным саркоидозом



**А – обнаружен фиброз в переходной зоне между задней стенкой левого желудочка и межжелудочковой перегородкой (МЖП);
В - случай внезапной сердечной смерти: диффузная зона фиброза выявляется между передней стенкой ЛЖ и МЖП**

Скрининг и диагностика

Эндомиокардиальная биопсия

Обладает низкой чувствительностью, что связано с фокальной природой заболевания, проявляющегося неказиозными гранулемами у менее чем 25% пациентов с КС. Для повышения чувствительности методики в настоящий момент согласительными руководствами рекомендованы электрофизиологическая биопсия (электроанатомическое картирование) или биопсия под визуальным контролем (ПЭТ или МРТ сердца). Эти методы способны увеличить число положительных результатов биопсии до 50%

Электрокардиограмма

У пациентов с клиническими проявлениями заболевания обычно выявляются изменения при выполнении электрокардиографии (ЭКГ). Они включают нарушения проводимости в виде блокад ножек пучка Гиса различной степени и фасцикулярные блокады. В общей популяции всей когорты КС блокада правой ножки пучка Гисса неизменно наблюдается чаще, чем блокада левой ножки. Также у таких пациентов могут наблюдаться фрагментация комплекса QRS, изменения сегмента ST и зубца T, патологические (псевдоинфарктные) зубцы Q.

Эхокардиография

Изменения на ЭхоКГ часто выявляются при манифестном КС и, как правило, их нет в случаях «немного» КС. ЭхоКГ изменения – разнообразны и, в большинстве своем, неспецифичны, хотя истончение переднебазальной МЖП с увеличением ее эхогенности с высокой вероятностью свидетельствуют о предположительном диагнозе КС.

Менее часто наблюдается увеличение толщины стенки миокарда, симулируя гипертрофию левого желудочка или вариант гипертрофической кардиомиопатии.



Истончение базальной части МЖП при кардиальном саркоидозе (указано стрелками).



Увеличение правого желудочка и дискинезия его стенки.

Диагностическая визуализация

Кардиальная магнитно-резонансная томография с применением гадолиния

Кардиальная МРТ с применением гадолиния - доступная неинвазивная визуализирующая методика, которая предлагает максимум пространственного разрешения и детализирует оценку левожелудочковой и правожелудочковой функций. Обладает чувствительностью в 76-100% и специфичностью 78-92% в диагностике КС, однако его применение ограничено у пациентов с имплантированными сердечными устройствами. Наличие замедления контрастирования при МРТ несовместимого с локализацией коронарных артерий предполагает КС и формирование рубцовой ткани. T2 гиперконтрастирование также может быть использовано для выявления отека стенки при КС и считается, что этот признак коррелирует с активностью гранулематозного заболевания миокарда.

В дополнение к своей диагностической ценности кардиальная МРТ играет важную роль в оценке риска неблагоприятных исходов при КС. Наличие протяженного замедления контрастирования также прогнозирует неблагоприятные исходы (желудочковые аритмии и смерть) и ассоциированы с коэффициентом вероятности летальных исходов 31,6; кардиальных исходов 33,9 независимо от ФВ ЛЖ и КДО ЛЖ. Протяженность замедления контрастирования при кардиальной МРТ служит предиктором ответа пациента на применение глюкокортикоидов, причем большие размеры этого признака были связаны с отсутствием улучшения функции ЛЖ и высокой частотой неблагоприятных исходов

Скрининг и диагностика

Позитронно-эмиссионная томография – кардиальный магнитный резонанс

ПЭТ – радионуклидная визуализирующая методика, используемая в комбинации с компьютерным томографическим (КТ) сканированием для выявления активных метаболических процессов в организме. Изображение, получаемое при ПЭТ КТ, имеет более высокое пространственное разрешение в сравнении с другими методами ядерной диагностики.

ПЭТ КТ также обладает техническими преимуществами, связанными с низкой радиационной экспозицией, возможностью количественного анализа и лучшей визуализацией анатомического расположения дефектов. Кардиальная ПЭТ визуализация при КС включает использование фтордезоксиглюкозы (ФДГ) для оценки миокардиального воспаления.

Методика ^{18}F -ФДГ-ПЭТ использует радиоактивную глюкозу для выявления областей активного воспаления. Перед исследованием требуется соблюдение диеты с низким содержанием углеводов, ограничение физических нагрузок в течение 24 ч до проведения исследования, длительное (≥ 12 ч) голодание для принуждения метаболизма миокарда к усилению утилизации свободных жирных кислот и сокращению миокардиальной активности

1. Гистологическая диагностика по результатам изучения ткани миокарда

КС диагностируется при наличии неказеозных гранул при гистологическом исследовании ткани миокарда в случаях отсутствия альтернативной причины

2. Клинический диагноз по данным инвазивных и неинвазивных методов исследования

можно предположить наличие КС если:

a. Выставлен гистологический диагноз экстракардиального саркоидоза

И

b. Присутствует 1 и более признаков:

Кардиомиопатия, отвечающая на применение ГКС и иммуносупрессивных препаратов, или блокада сердца

Необъяснимое снижение фракции выброса левого желудочка < 40%

Необъяснимые устойчивые (спонтанные или индуцируемы) ЖТ

Нарушения проведения, представленные блокадами типа Мобиц II или III степени

Неоднородность поглощения при ФДГ-ПЭТ (в образце, содержащем КС)

ПКГ при магнитно-резонансной томографии (в образце, содержащем КС)

Положительный тест на поглощение галлия (в образце, содержащем КС)

И

c. Иные причины кардиального(-ых) проявления (-й) были обоснованно исключены.

Примечание: КС – кардиальный саркоидоз, ГКС – глюкокортикостероиды, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФДГ-ПЭТ – фтордезоксиглюкоза позитронно-эмиссионная томография, ПКГ – позднее контрастирование гадолиния

Критерии диагностики кардиального саркоидоза в соответствии с согласительными рекомендациями экспертов (возможны 2 варианта диагностики кардиального саркоидоза: гистологический и клинический)

Гистологический диагноз

1. Обнаружение неказеозных гранул при эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) и

2. Гистологический или клинический диагноз экстракардиального саркоидоза

Клинический диагноз

1. Наличие экстракардиального саркоидоза основывается на гистологических и клинических критериях плюс один из следующих параметров:
≥2 из 4 больших критериев
1 большой критерий и ≥2 малых критерия

Большие критерии

- прогрессирующая атриовентрикулярная блокада
- снижение фракции выброса левого желудочка, <50%
- положительное поглощение ⁶⁷галлия в сердце
- патологическое снижение плотности базальных отделов МЖП

Малые критерии

- изменения на ЭКГ: желудочковые аритмии, мультифокальные или желудочковые экстрасистолы, ПБНПГ, отклонения оси сердца или патологические Q зубцы
- изменения при ЭхоКГ: региональные нарушения движения стенок или морфологические изменения (аневризмы или истончения стенок)
- нуклеарная визуализация: нарушение перфузии ²⁰¹Таллий или ^{99m}Технеций при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии
- позднее контрастирование гадолинием при кардиальной магнитно-резонансной томографии
- ЭМБ: интерстициальный фиброз превышающий умеренный и моноцитарная инфильтрация

Критерии диагностики кардиального саркоидоза Японского министерства здоровья и социального обеспечения

Существует 2 главных терапевтических подхода в лечении КС:

- 1) фармакологическое лечение, включая иммуносупрессивную терапию при активном повреждении, терапию для сердечной недостаточности (СН) и антиаритмическую терапию согласно соответствующим руководствам;
- 2) инвазивная терапия, включающая установку постоянного водителя ритма, имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора, кардиальную ресинхронизирующую терапию, катетерную абляцию желудочкового аритмогенного центра и трансплантацию сердца

Нарушения проведения, представленные блокадами типа Мобитц степени II или III и доказательства миокардиального воспаления

Частые желудочковые эктопии или неустойчивые желудочковые аритмии и доказательства миокардиального воспаления

Подтвержденные желудочковые аритмии и доказательства миокардиального воспаления

Дисфункция левого желудочка и доказательства миокардиального воспаления

Клинические ситуации, когда пациентам с кардиальным саркоидозом показано проведение иммуносупрессивной терапии

Препарат	Дозировка	Способ воздействия	Побочные эффекты	Наблюдение
Преднизолон	5-40 мг в сутки (внутрь)	Глюкокортикоид	синдром Кушинга, остеопороз, катаракта, гипертензия, гипергликемия, инфекции, колебания настроения, психозы, нарушения сна	*контроль веса, артериального давления, глюкозы крови, минеральной плотности костей
Метотрексат	5-20 мг в неделю (внутрь)	Антиметаболит, антагонист фолиевой кислоты, противовоспалительное, иммуномодулирующее средство	Почечная токсичность, гепатотоксичность, подавление костного мозга, интерстициальные пневмониты, стоматиты, диарея, аллопеция, инфекции	Необходимость коррекции дозировки в зависимости от уровня сывороточного креатинина
Азатиоприн	50-200 мг в день (внутрь)	Пуриновый антиметаболит	Оппортунистические инфекции, гепатотоксичность, лейкопения, тромбоцитопения, лимфома, рак кожи, язвочки в полости рта, миалгия	*проверка уровня ТРМТ до введения первой дозы *необходимость подсчета числа ФЭК, определение функции почек, печени каждые 1- 3 мес

Иммуносупрессивная терапия кардиального саркоидоза (1)

Препарат	Дозировка	Способ воздействия	Побочные эффекты	Наблюдение
Лефлуноמיד	10-20 мг в день (внутри)	Иммуномодулирующее средство, ингибитор пиримидинового синтеза	Гепатотоксичность, головная боль, кожная сыпь, тератогенность, аллопедия, диарея	*необходимость ежемесячного подсчета числа ФЭК в течение первых 3 месяцев приема препарата

Примечания: TPMT – тиопурин S-метилтрансфераза, число ФЭК– число форменных элементов крови

Иммunosupрессивная терапия кардиального саркоидоза (2)

**Спасибо
за внимание!**

