

КАРДИАЛЬНЫЙ САРКОИДОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАБОЛЕВАНИИ



Чл.-корр. НАМНУ, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней,
проф. д.м.н. **Игнатенко Г.А.**,

доцент каф. терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, к.м.н. **Ракитская И.В.**,

зав. каф. терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, доц. к.м.н.,

ст. науч. сотр. отдела кардиохирургии и неотложной кардиологии

Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака **Тарадин Г.Г.**

IV Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждает... болезнь»

12-13 ноября, 2020 г.

Донецк

САРКОИДОЗ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Саркоидоз — мультисистемное, воспалительное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии. Как правило, пациенты страдают от легочных проявлений, но фактически может поражаться любой орган, в том числе сердце.

Заболевание характеризуется формированием неказеозных гранул в органе, вовлеченном в патологический процесс.

Распространенность саркоидоза во всем мире колеблется от 4,7 до 64 случаев на 100 тыс. населения, больше в северной Европе и у афроамериканцев. Чаще болеют женщины. В большинстве случаев (70%) заболевание приходится на возраст от 25 до 60 лет, намного реже у лиц моложе 15 и старше 70 лет.

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

Birnie D.H. et al. JACC. 2016;68(4):411-421;

Чучалин А.Г. и др. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7(4):62-70.

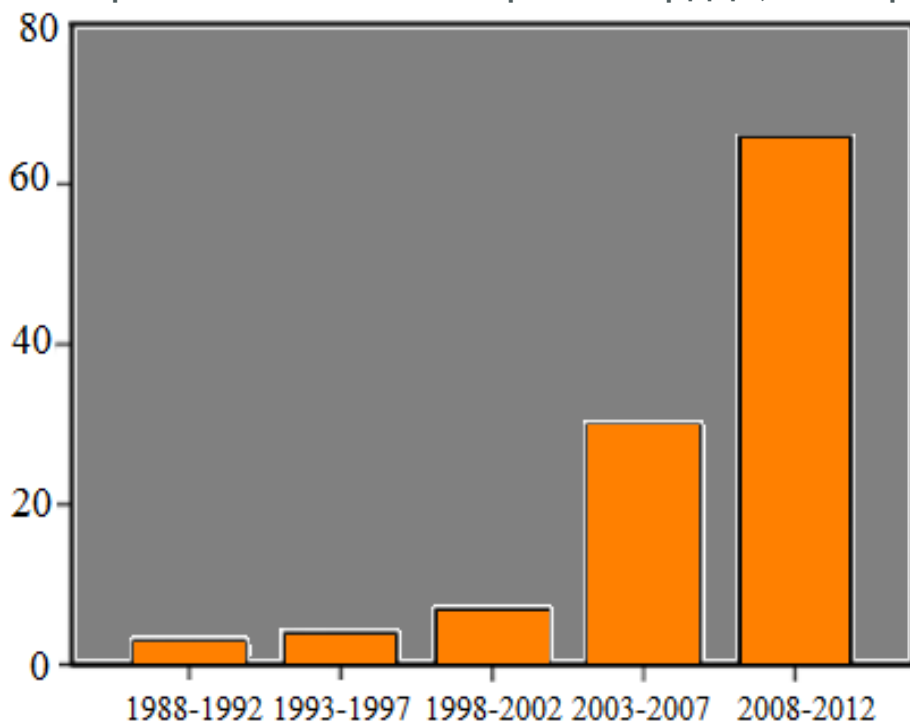
КАРДИАЛЬНЫЙ САРКОИДОЗ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

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

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

! Важно: вовлечение сердца при саркоидозе служит предвестником неблагоприятного прогноза.

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



Число новых случаев КС (по оси ординат), диагностированных за 5-летний период с 1988 по 2012 гг. (данные ретроспективного исследования, проведенного в Финляндии).

КАК ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ КАРДИАЛЬНОГО САРКОИДОЗА?

Стандартные критерии для диагностики КС до сих пор не установлены.

На сегодняшний день в диагностике КС руководствуются тремя главными группами критериев:

1. **Согласительный документ экспертов Общества Сердечного Ритма (*Heart Rhythm Society, HRS*) 2014 г.;**
2. **Критерии Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (*World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, WASOG*) 2014 г.;**
3. **Рекомендации Японского Министерства Здоровья и Социальной Политики (*Japanese Ministry of Health & Welfare, JMHW*) 2007 г.**

Согласительный документ экспертов *HRS* критериев по диагностике кардиального саркоидоза (Birnie DH., et al. Heart Rhythm. 2014;11(7):1305-23)

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 (ФВЛЖ) < 40%

Необъяснимые устойчивые ЖТ (спонтанные или индуцируемые)

Нарушения проводимости, представленные блокадами типа Мобитц 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. Были обоснованно исключены иные причины кардиального(-ых) проявления (-й).

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

Критерии **WASOG** диагностики кардиального саркоидоза (Judson MA, et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2014;31:19-27)

Высокая вероятность	По крайней мере, возможен	Возможен	Нет единого мнения
<p>Выявление гранулематозного воспаления по результатам биопсии при отсутствии других для него причин.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Кардиомиопатия, поддающаяся лечению или АВ-блокада; • ↓ФВЛЖ при отсутствии других клинических факторов риска; • спонтанные или индуцируемые устойчивые ЖТ при отсутствии других факторов риска их возникновения; • АВ-блокады типа Мобитц II или III степени; • неоднородность поглощения при ПЭТ сердца; • замедление феномена усиления при МРТ сердца; • положительный тест на поглощение галлия; • дефект при перфузионной сцинтиграфии или однофотонной эмиссионной КТ; • пролонгирование T2 при МРТ сердца. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ФВЛЖ при наличии других клинических факторов риска (таких как АГ, СД); • предсердные нарушения ритма. 	<ul style="list-style-type: none"> • Частые желудочковые ритмы (>5% QRS); • блокады ветвей пучка Гиса; • ухудшение функции ПЖ при нормальной резистентности сосудов легких; • фрагментация QRS или патологический Q в 2-х и более анатомически смежных отведениях; • как минимум одно изменение по данным сигнал-усредненной ЭКГ; • интерстициальный фиброз или моноцитарное воспаление.

Критерии диагностики кардиального саркоидоза *JMHW*

(Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. Jpn J Sarcoidosis and Granulomatous Disorders. 2007;27: 89-102)

1. Обнаружение неказеозных гранул при эндомикардиальной биопсии (ЭМБ)

и

2. Гистологический или клинический диагноз экстракардиального саркоидоза

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 AV-блокада
- снижение ФВЛЖ, <50%
- положительное поглощение ⁶⁷галлия в сердце
- патологическое снижение плотности базальных отделов МЖП

Малые критерии

- изменения на ЭКГ: желудочковые аритмии, мультифокальные или желудочковые экстрасистолы, ПБПНПГ, отклонение оси сердца или патологические Q зубцы
- изменения при ЭхоКГ: региональные нарушения движения стенок или морфологические изменения (аневризмы или истончения стенок)
- при нуклеарной визуализации: нарушение перфузии ²⁰¹Таллия или ^{99m}Технеция при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии
- позднее контрастирование гадолиния при кардиальной магнитно-резонансной томографии
- ЭМБ: интерстициальный фиброз превышающий умеренный и моноцитарная инфильтрация

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

При умеренном вовлечении сердца симптомы заболевания могут отсутствовать. Приблизительно 1/3 пациентов с саркоидозом отмечает неспецифические симптомы системного воспаления, такие как лихорадку (в большинстве случаев умеренную), недомогание, ночную потливость и снижение веса.

Главными проявлениями КС являются атриовентрикулярные блокады (AV-блокады), желудочковые нарушения ритма и сердечная недостаточность (СН). Менее часто наблюдаются блокады ветвей пучка Гиса, предсердные нарушения ритма, поражение клапанного аппарата сердца, перикардальный выпот.

Истинная вероятность внезапной сердечной смерти при КС в настоящий момент не установлена.

У пациентов с экстракардиальным саркоидозом наличие выраженного сердцебиения, пре- или синкопальных состояний требует исключения диагноза КС.

Terasaki F., et.al. Circulation **2019**; 83: 2329-88.

Neto M., et al. Ann Am Thorac Soc. **2019**;16(11):1341-50.

ИСХОДНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Перед проведением высокотехнологичных визуализирующих методов исследования исходное обследование поможет оценить состояние проводящей системы сердца и миокарда.

Диагностическая значимость результатов обследования (Neto M., et al. Ann Am Thorac Soc. 2019;16(11):1341-50).

Результаты исследования	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Мужской пол	76	45
Экстракардиальный саркоидоз	51	77
Симптомы, вызванные вовлечением сердца	61	69
Любые ЭКГ нарушения	39	90
Желудочковые нарушения ритма при Холтеровском мониторинге ЭКГ	67	80
Другие нарушения при Холтеровском мониторинге ЭКГ	59	58
Эхокардиографические нарушения	27	98
Глобальное продольное напряжение ЛЖ	67-94	60- 94
BNP > 40 пг/мл	85	68
NT-proBNP > 125 пг/мл	26	92
Прогрессирование вовлечения легких по результатам рентгенологического исследования	49	77
Позднее контрастирование гадолиния при МРТ сердца	76	92
Неоднородность поглощения при ФДГ-ПЭТ	89	78

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, BNP — В-тип натрийуретического пептида, NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФДГ-ПЭТ — фтордезоксиглюкоза позитронно-эмиссионная томография.

БИОМАРКЕРЫ КАРДИАЛЬНОГО САРКОИДОЗА

В настоящий момент отсутствуют биомаркеры, способные доподлинно установить КС и мониторировать его активность.

Требуется дальнейшее изучение вопроса, действительно ли сывороточная активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) связана с наличием или тяжестью вовлечения сердца при системном саркоидозе.

Уровни предсердного, мозгового натрийуретических пептидов, а также предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) и тропонина Т выше у пациентов с КС в сравнении с таковыми у больных системным саркоидозом без поражения сердца. Однако лабораторные показатели имеют низкую чувствительность и специфичность

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА

Электрокардиографические (ЭКГ) изменения, присущие КС, включают блокаду правой ножки пучка Гиса, АВ-блокады, отклонение электрической оси сердца, патологический зубец Q, изменения сегмента ST, желудочковые нарушения ритма. Перечисленные нарушения отражают повреждение проводящей системы сердца и миокарда левого желудочка.

ЭКГ нарушения отмечаются у более 90% пациентов с КС. В то же время у незначительного числа больных они отсутствуют вовсе.

Патофизиологические и электрокардиографические изменения при КС (Terasaki F., et.al. Circulation 2019; 83: 2329 - 88)



ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ

Обладает низкой чувствительностью, что связано с фокальной природой заболевания. При ЭМБ неказиозные гранулемы обнаруживаются у менее 25% пациентов с КС. Для повышения чувствительности метода 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%
Birnie D.H. et al. JACC. 2016;68(4):411-21.

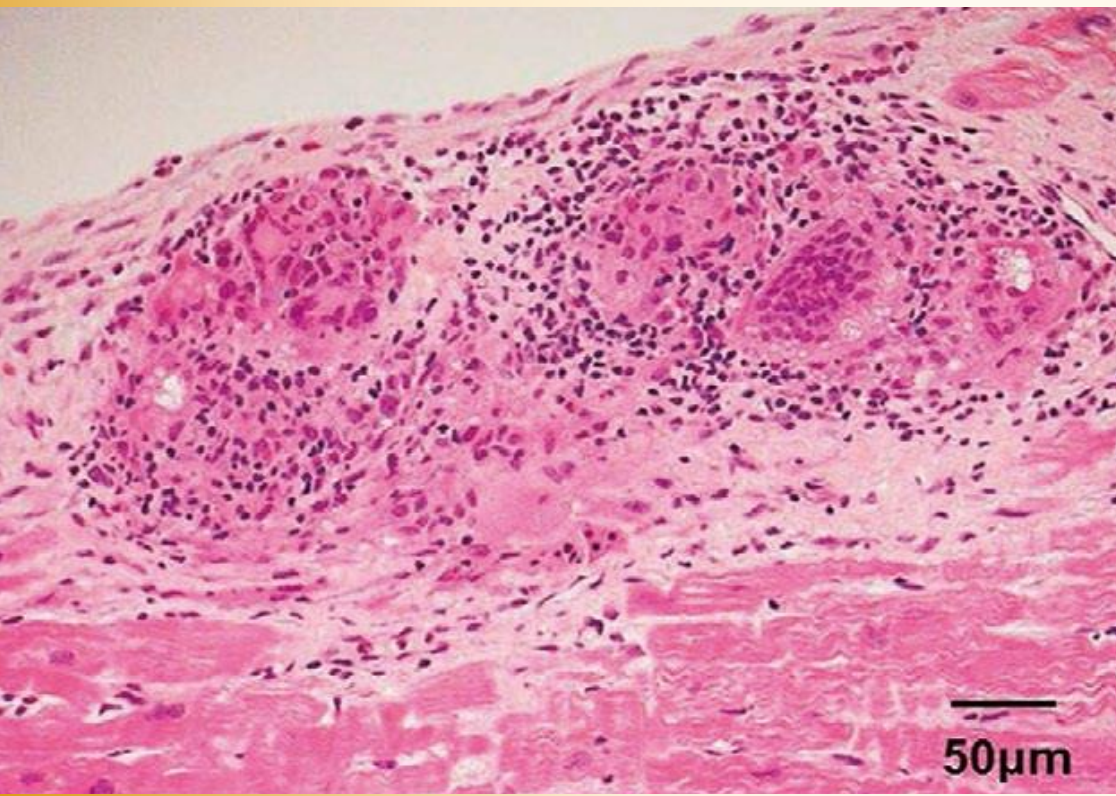


Рисунок. Гистопатологическое описание кардиального саркоидоза: гранулемы содержат многоядерные гигантские клетки, окруженные лимфоцитами и эпителиоидными клетками.

Terasaki F., et.al. Circulation 2019; 83:2329-88.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Эхокардиография (ЭхоКГ) – первоочередной метод визуализации у пациентов с предполагаемым диагнозом КС.

Чувствительность ЭхоКГ в сочетании с симптомами и изменениями при Холтеровском мониторировании ЭКГ составляет от 71 до 84%.

Трансторакальная ЭхоКГ обладает высокой специфичностью в диагностике поражений сердца в случаях экстракардиального саркоидоза, подтвержденного гистологически.

Так как ФВЛЖ является одним из сильных прогностических индикаторов при КС, в случаях установления диагноза ЭхоКГ, как доступный и недорогой метод, играет важную роль в наблюдении за больными КС.

В связи с сопутствующей патологией легких у пациентов с саркоидозом возможно повышение давления в правых отделах сердца. Легочная гипертензия – редко встречающееся осложнение, по данным одного из исследований её частота составила 12% и ассоциировалась с повышенным уровнем осложнений и смертности.

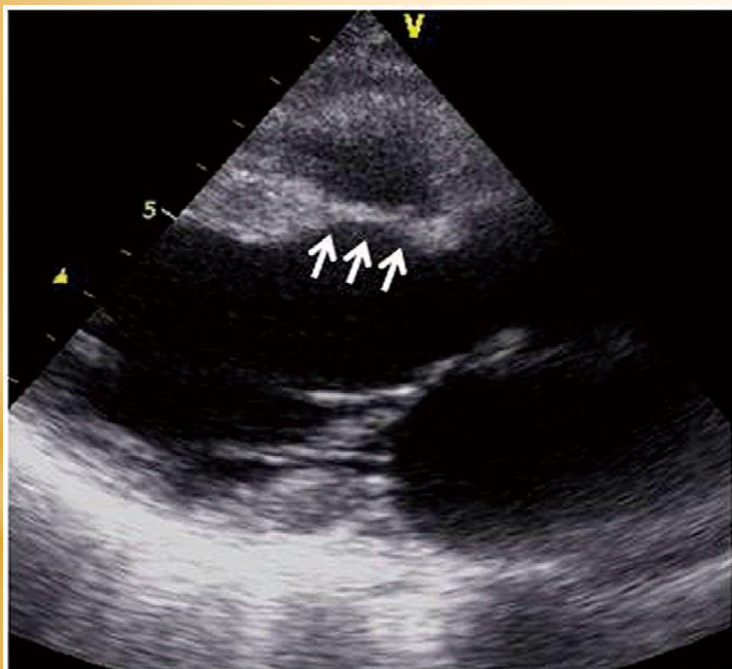
Elwazir M., et.al. 2020; Semin Nucl Med. 50(4):283-94.

Bravo P. et. al., 2019; J Nucl Cardiol. 26(1): 188-199.

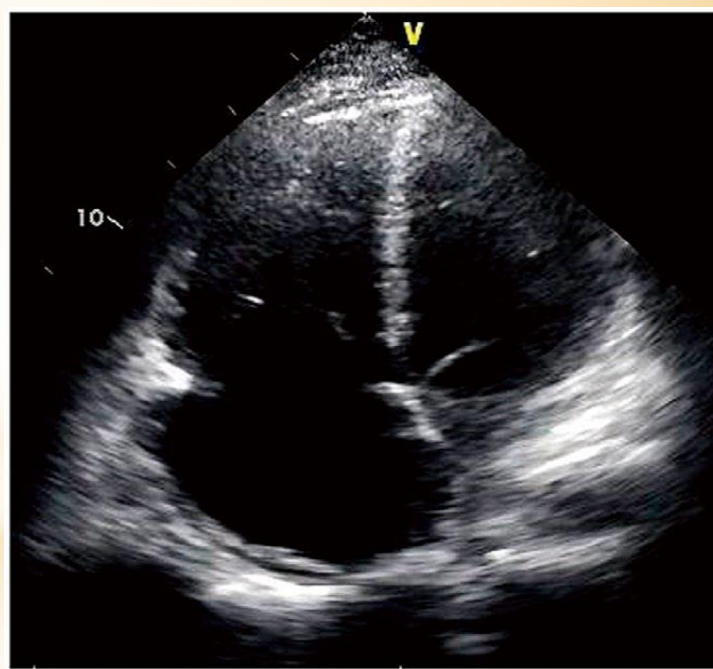
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ (I)

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 межжелудочковой перегородки (МЖП) с увеличением её эхогенности 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.

ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРДИАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Кардиальная магнитно-резонансная томография с применением гадолиния

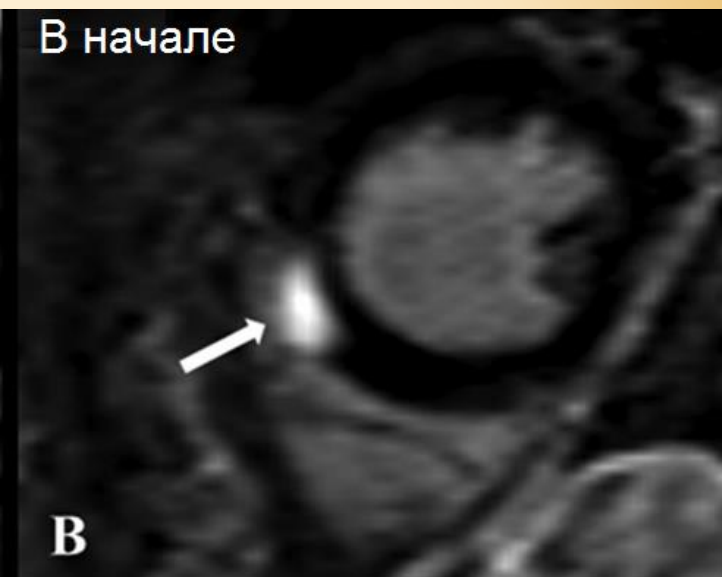
Кардиальная МРТ с применением гадолиния — доступная неинвазивная визуализирующий метод, который обеспечивает максимум пространственного разрешения и детализирует оценку функций ЛЖ и ПЖ. Обладает чувствительностью в 76-100% и специфичностью 78-92% в диагностике КС, однако её применение ограничено у пациентов 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 желудочков при КС и считается, что этот признак коррелирует с активностью гранулематозного поражения 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 ассоциируется 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

Tan J., et al. Am J Cardiol. 2019;123(3):513-22.

Crawford T., et.al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:1109-115.

Рисунок. Исходные изображения (А, В) и спустя 27 мес. (С, D) по аксиальной (А), по горизонтальной длинной оси (С) и по короткой оси (В, D) у асимптоматичного пациента без изменений при стандартном клиническом обследовании. При МРТ сердца наблюдается замедление контрастирования гадолинием в толще миокарда МЖП (показано стрелками)
(Pizarro C. et al. ESC Heart Failure 2018; 5: 249-61.)



ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ - КАРДИАЛЬНЫЙ МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС

ПЭТ — радионуклидный визуализирующий метод, используемый 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 при КС включает использование фтордезоксиглюкозы (ФДГ) для оценки миокардиального воспаления.

Метод ^{18}F -ФДГ-ПЭТ основан на использовании радиоактивной глюкозы для выявления областей активного воспаления.

Ramirez R., et.al. 2020; J Nucl Med 60:892-98.

Elwazir M., et.al. 2020; Semin Nucl Med. 50(4):283-94.

КАК ЛЕЧИТЬ КАРДИАЛЬНЫЙ САРКОИДОЗ?

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ (традиционные подходы)

Первоочередными препаратами в лечении КС являются глюкокортикоиды (ГК).

Оптимальные дозировки не установлены из-за недостатка рандомизированных исследований. По результатам систематических обзоров и мета-анализов используемый диапазон в пересчёте для преднизолона составляет от 20 до 60 мг/сутки.

С целью улучшения результатов лечения применяется комбинированная терапия ГК с иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн и микофенолата мофетил).

В случаях, рефрактерных к проводимой терапии ГК и иммуносупрессивными агентами, показано применение биологических препаратов - ингибиторов фактора некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб).

Neto M., et al. Ann Am Thorac Soc. 2019;16(11):1341-50.



ЧТО НОВОГО В МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ?

- Стратегия умеренного назначения ГК в сочетании с метотрексатом с или без адалимумаба является эффективной поддерживающей терапией в лечении активного КС.
- Отмена иммуносупрессивных препаратов ассоциировалась с высокой частотой рецидива заболевания по результатам рентгенологического исследования лёгких и регистрации желудочковых тахикардий.
- Лечение КС иммуносупрессивными препаратами остается основным, а результаты стабильной иммуносупрессии возможно достичь, применяя низкие дозы ГК в сочетании с другими препаратами.

Клинические ситуации, когда пациентам с КС показано проведение иммуносупрессивной терапии

Нарушения проводимости, представленные АВ-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

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ

Класс I показаний для установки имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) остается для всех пациентов с КС и предполагаемыми спонтанными желудочковыми аритмиями при ФВЛЖ $\leq 35\%$ независимо от проведения оптимальной медикаментозной терапии. При наличии активного воспаления также рекомендуется иммуносупрессивная терапия.

Показания для установки ИКД у пациентов с КС включают необъяснимые или близкие к таковым обмороки и положительные результаты электрофизиологического исследования (ЭФИ) в отношении желудочковых аритмий независимо от ФВЛЖ.

Остается спорным, требуется ли лечение имплантируемыми устройствами пациентов с замедлением контрастирования при МРТ, предполагающим поражение сердца, и нормальной ФВЛЖ при отсутствии других показаний к установке ИКД. Эта группа пациентов может быть рассмотрена в отношении необходимости проведения ЭФИ с программируемой желудочковой стимуляцией для последующей стратификации риска.

Terasaki F., et.al. Circulation **2019**; 83: 2329 -88.

Neto M., et al. Ann Am Thorac Soc. **2019**;16(11):1341-50.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Специфические рекомендации для лечения предсердных аритмий при КС отсутствуют, за исключением не назначать препараты класса I в связи с их потенциальным артимогенным эффектом у пациентов со структурными заболеваниями сердца. При симптомных предсердных аритмиях у пациентов с КС показана катетерная абляция.

Амиодарон и соталол имеют слабую доказанную эффективность в лечении и превентировании желудочковых аритмий.

При ЖТ у пациентов с КС возможным вариантом лечения является абляция. Успешность процедуры возрастает при планировании абляции на начальном этапе заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Пациенты с КС с систолической дисфункцией ЛЖ должны получать стандартную медикаментозную терапию в соответствии с национальными руководствами при СН, включая ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов II типа, ингибиторы альдостерона и диуретики в дополнение к ГК терапии. В-адреноблокаторы должны использоваться с осторожностью в связи с повышенным риском АВ-блокад. Оправданно избегать назначения дигоксина при активной стадии КС в связи с повышенным риском развития блокад сердца и аритмий.

Пациенты с рефрактерным течением заболевания могут быть рассматриваться для терапии вспомогательными устройствами, включая кардиальную ресинхронизирующую терапию и имплантацию вспомогательных устройств или трансплантацию сердца. Terasaki F., et.al. *Circulation* 2019; 83: 2329 -88.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!