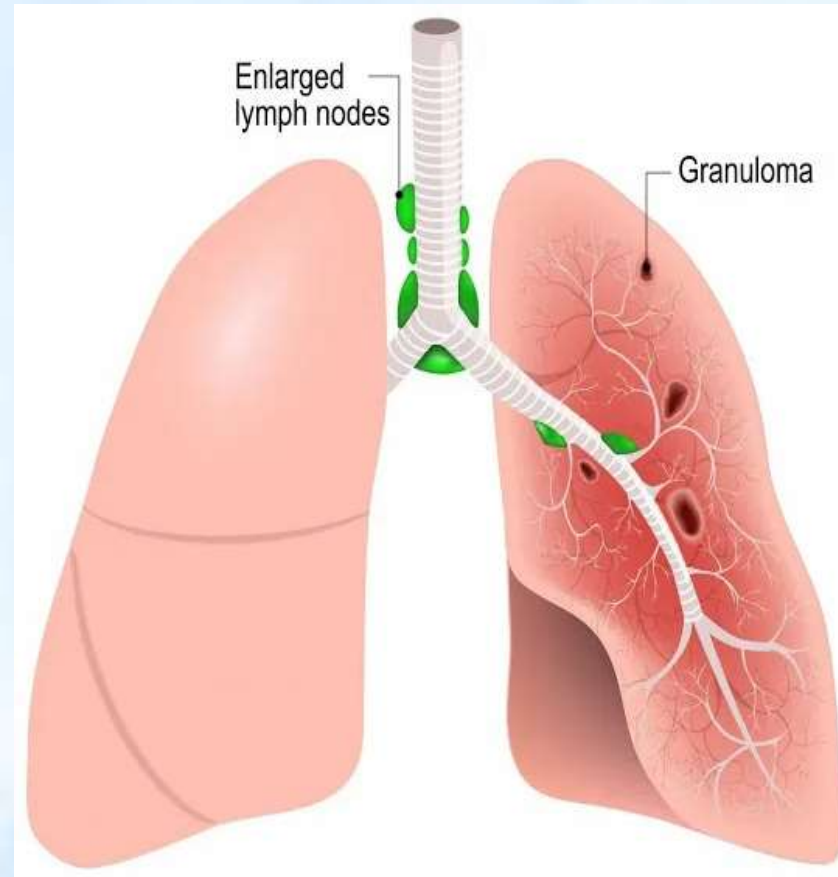


Поражение сердца у больных с генерализованным саркоидозом

Зав. кафедрой факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, д.м.н., Моногорова Н.Е.
Зав. пульмонологическим отделением ГБУ ДНР «РКБ им. М.И Калинина» Глухов А.В.
Доцент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, к.м.н. Голубова О.А.,
Ординатор кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица Колесник А.Г.,
Ассистент кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица Дьячкова Л.Ю.

Определение

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулёматозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов.

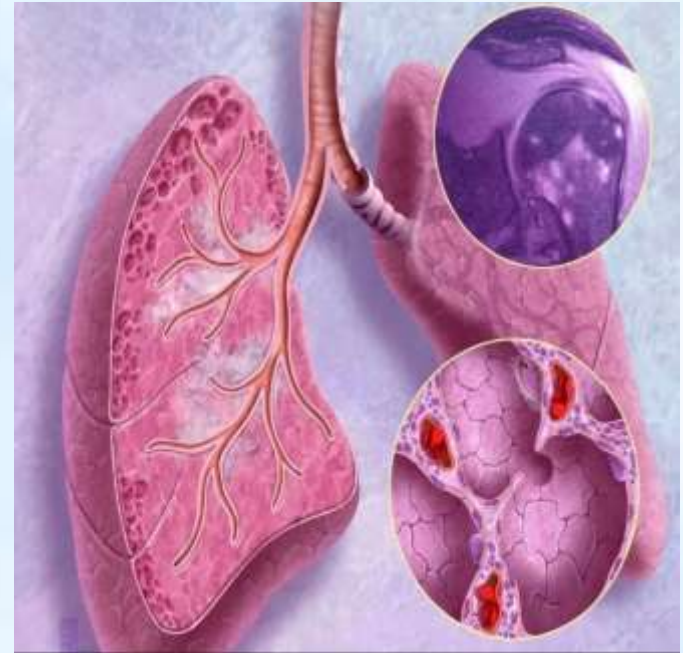


Этиология

➤ Факторы риска развития саркоидоза окончательно не установлены.

➤ Решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм.

➤ Роль генетических факторов подтверждают случаи семейного саркоидоза.

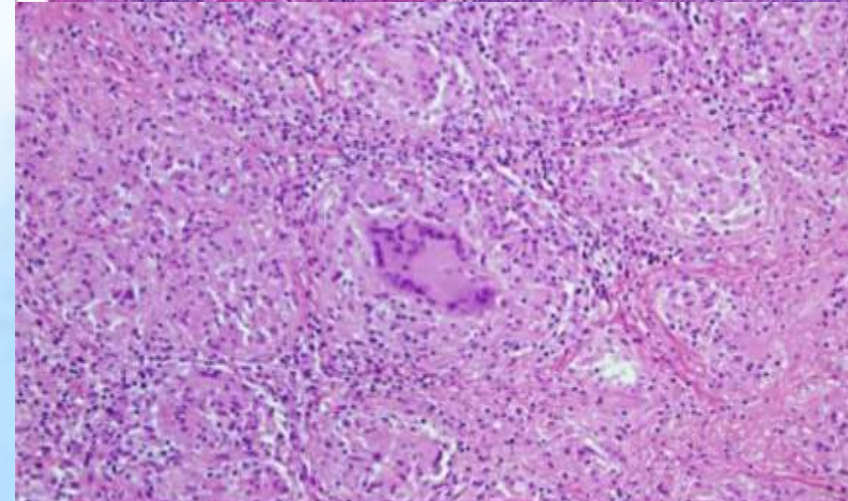
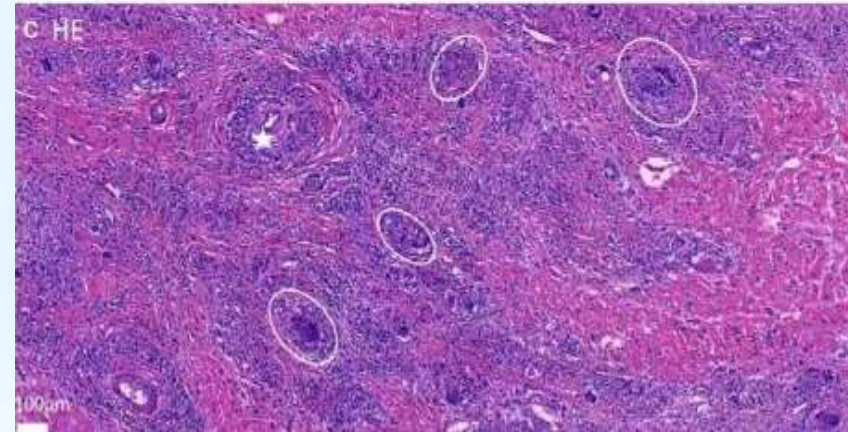
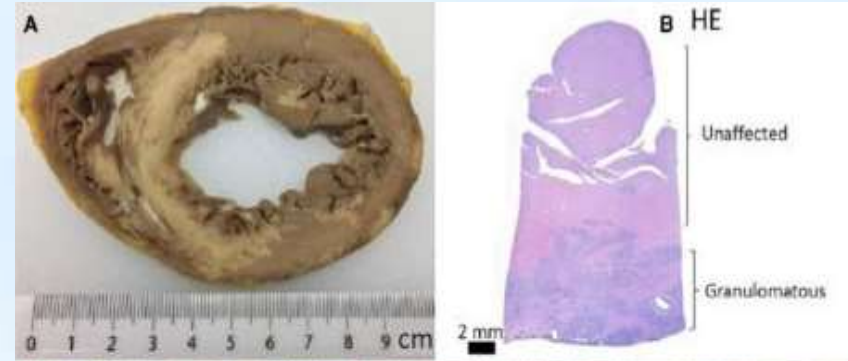


Патогенез поражения сердца

- Активация CD4+ Т-лимфоцитов (Th1-тип ответа).
- Выработка цитокинов: IL-2, IFN- γ , TNF- α
- Активация макрофагов → формирование неказеозных гранулём в миокарде.

- Гранулёмы локализуются:
 - в межжелудочковой перегородке
 - в стенке левого желудочка
 - в проводящей системе сердца
- Состоят из:
 - эпителиоидных клеток
 - гигантских клеток Пирогова–Лангханса
 - лимфоцитов

Гранулёматозное воспаление в области проводящей системы вызывает нарушение проводимости, приводит к деструкции кардиомиоцитов, замещению воспалительных очагов фиброзом и развитию дилатационной кардиомиопатии → хронической сердечной недостаточности



Эпидемиология

Саркоидоз встречается во всём мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. В Москве по данным на 2012 год соотношение мужчин и женщин составило 1:2,8, средний возраст мужчин был 42 года, а женщин — 53 года. Распространённость саркоидоза составляла 2,85 на 100 тыс. населения с колебаниями от 8,2 до 1,8 на 100 тыс. населения по административным округам столицы.

Среди пациентов с системным саркоидозом ~5% имеют симптомы кардиального саркоидоза, в то же время данные аутопсии и результаты исследований с применением визуализирующих методик свидетельствуют о значительно большей распространённости субклинического кардиосклероза.

Клиническая картина

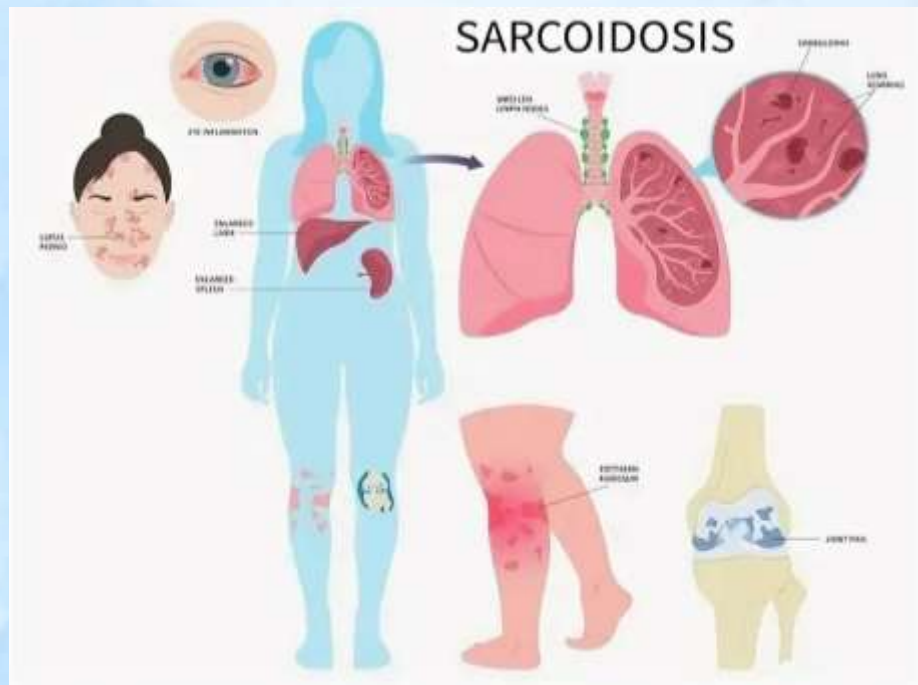
1. **Слабость, утомляемость**

2. **Одышка**

3. **Боль и дискомфорт в грудной клетке**

4. **Кашель** обычно сухой и обусловлен увеличением внутригрудных лимфатических узлов или раздражением саркоидными гранулёмами нервных окончаний в стенках дыхательных путей.

5. **Лихорадка** характерна для острого течения синдрома Лёфгрена или синдрома Хеерфордта-Вальденстрёма, но возможен и длительный субфебрилитет.



6. Суставной синдром. Проявляется отёком и болевым синдромом в голеностопных суставах, в пальцах рук и ног, реже — в других суставах, в том числе в позвоночнике.

7. Снижение остроты зрения и/или затуманивание зрения.

8. Неврологические жалобы. Патогномоничным считается паралич Белла.

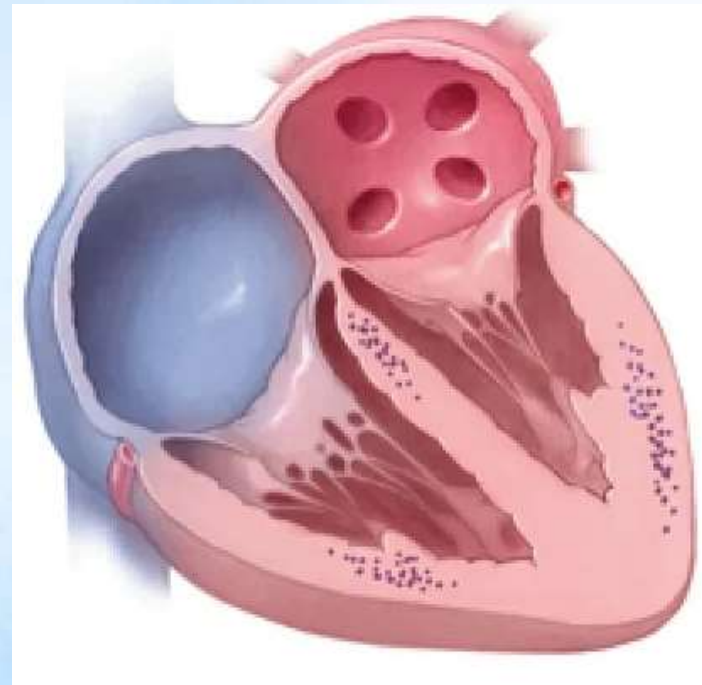
9. Поражение кожи. Узловатая эритема, бляшки, макулопапулезные изменения, lupus pernio («ознобленная волчанка»), рубцовый саркоидоз.

10. Дискомфорт в области сердца, сердцебиение или брадикардия, ощущение перебоев могут быть признаком гранулематозного поражения сердца.



Проявления саркоидоза с поражением сердца

1. Нарушение проводимости
 - АВ-блокада
 - Блокада ножек пучка Гиса
2. Желудочковые аритмии:
 - Желудочковая тахикардия
 - Фибрилляция желудочков
 - Желудочковая экстрасистолия
3. Сердечная недостаточность
5. Внезапная сердечная смерть
6. Возможное бессимптомное течение



Когда заподозрить поражение сердца?

- Саркоидоз +
 - Необъяснимая AV-блокада < 60 лет
 - Желудочковые аритмии
 - Снижение ФВ ЛЖ
- Резистентность к стандартной кардиотерапии
- Наличие генерализованного процесса

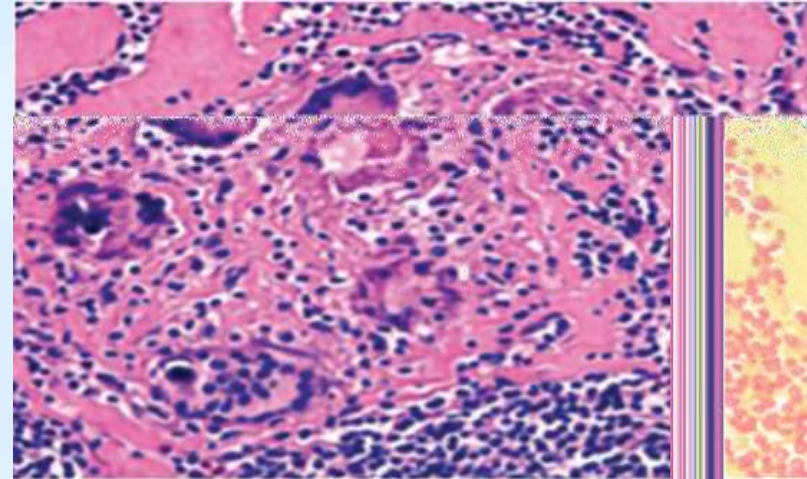
Диагностика

Лабораторные методы:

- АПФ
- BNP/NT-proBNP

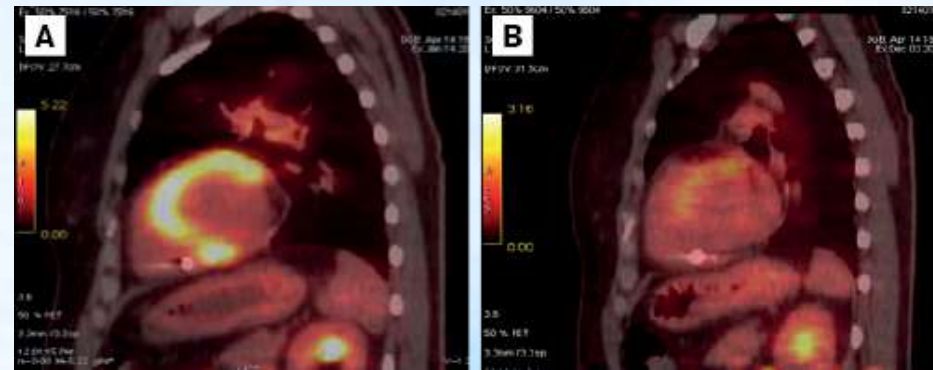
Инструментальные методы:

- ЭКГ
- Холтер-мониторирование
- ЭхоКГ
- МРТ сердца
- 18-фтор-2-деоксиглюкоза позитронно-эмиссионная томография
- Биопсия



3. Сформированная ненекротизирующая гранулема, состоящая из плотного скопления эпителиоидных макрофагов и гигантских клеток различной морфологии (микробиопсия, окраска гематоксилином и эозином).

Рисунок 3. Сформированная ненекротизирующая гранулема, состоящая из плотного скопления эпителиоидных макрофагов и гигантских клеток различной морфологии (микробиопсия, окраска гематоксилином и эозином).



ПЭТ сердца с ^{18}F -ФДГ: пациент 1 **A** — исходные данные, **B** — признаки активности воспалительного процесса на фоне лечения глюкокортикостероидами в течение 6 мес.;

Диагностические критерии саркоидоза сердца (The Japanese Ministry of Health and Welfare, 1993)

Гистологический критерий

- Эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеоза в биоптатах миокарда

Клинический критерий

Морфологическая верификация экстракардиального саркоидоза + критерий (а) и не менее одного критерия (б)-(д) (по компоненту каждого критерия):

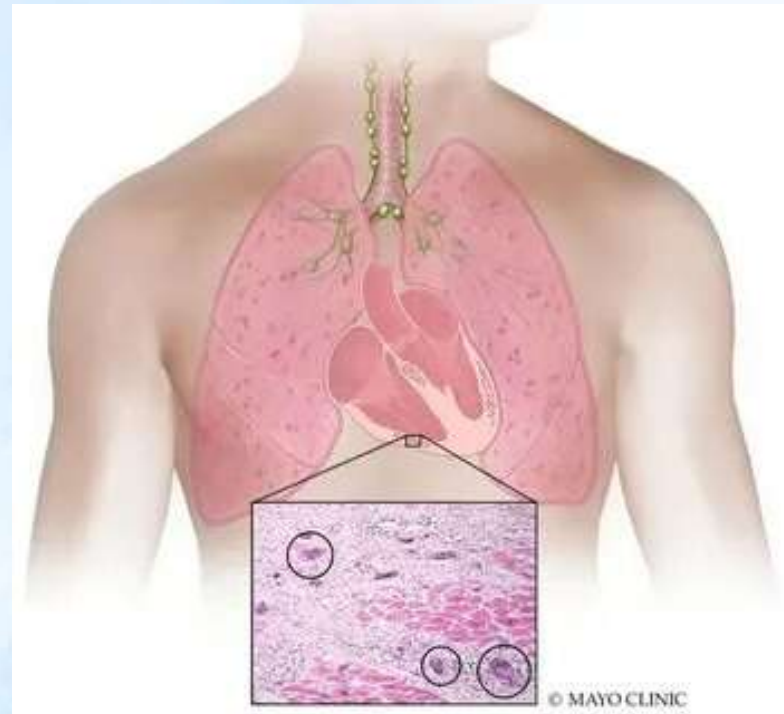
а) полная блокада правой ножки пучка Гиса, АВ-блокада, отклонение электрической оси сердца влево, желудочковые аритмии (класс II и выше по Лауну), патологические зубцы Q, изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ;

б) дискинезия, локальное истончение стенок, дилатация ЛЖ при ЭхоКГ;

в) дефекты перфузии при сцинтиграфии с ^{201}Tl -хлоридом или повышенный захват миокардом ^{67}Ga -цитрата и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфата;

г) нарушения внутрисердечного давления и сократительной функции при катетеризации сердца;

д) клеточная инфильтрация и фиброз в биоптатах миокарда



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	Диагноз КС вероятен, если: (a) 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) (c) иные причины кардиальных проявлений резонно исключены

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

Клинические признаки КС оцениваются на основании больших и малых критериев.

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 ^{67}Ga цитрат сцинтиграфии 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 сцинтиграфии миокарда

(h) Эндомиокардиальная биопсия: моноцитарная инфильтрация и умеренный или тяжелый интерстициальный фиброз миокарда

Построение диагноза

1 Локализация (перечисляют органы и системы, поражение которых диагностировано в процессе обследования). При лёгочной локализации указывают лучевую стадию 0-IV.

2. Активность

- 0 степень (не активный) – бессимптомное течение, отсутствие лабораторных признаков воспаления;
- 1 степень (активный) — наличие клинико-лабораторных признаков воспаления, при наличии полной клинической картины вместо активности могут быть указаны «синдром Лёфгрена» или «синдром Хеерфордта-Вальденстрёма».

3. Течение: стабильное, прогрессирующее, регрессирующее, обострение, рецидив.

4. Осложнения: функциональная недостаточность (указывается поражённый орган) и/или стойкие структурные изменения (фиброз, кальцинация, кисты и т.п.).

Лечение

Фармакологический класс	Препараты
Кортикостероиды системного действия	Преднизолон Метилпреднизолон
Антиметаболиты	Метотрексат
Иммунодепрессанты	Азатиоприн Хлорохин Гидроксихлорохин Микофенолата мофетил Лефлуномид Циклофосфамид
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	Пентоксифиллин Инфликсимаб Адалimumаб
Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (при наличии болевого синдрома)	Индометацин Диклофенак Ибупрофен Нимесулид Эторикоксиб
Ингибиторы протеинкиназы	Нинтеданиб
Витамины	Альфа-токоферола ацетат (витамин E)

Оценить протяжённость и тяжесть саркоидоза

Синдром Лёфгрена, или саркоидоз без повреждения органов и серьёзных осложнений

Ждать и наблюдать.
Симптоматическая терапия, если нужно.
Вит.Е, пентоксифиллин

Экспериментальная терапия: ритуксимаб

Неадекватный ответ / непереносимость

Повреждение органа/ серьёзные жалобы

Терапия первой линии: СГКС

Неадекватный ответ / непереносимость / длительное лечение

Терапия второй линии: МТТ/АЗА /ЛЕФ / ГХХ ± СГКС

Неадекватный ответ / непереносимость

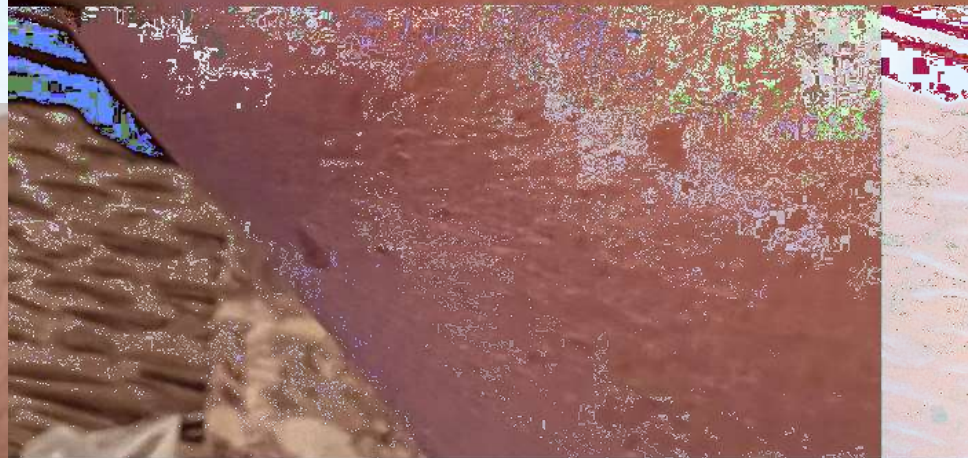
Терапия третьей линии:
Инфликсимаб/Адалимумаб +МТТ/СГКС

Клинический случай

Пациентка К., 48 лет, считает себя больной с декабря 2013г., когда появились жалобы на сухой кашель. При выполнении рентгенографии ОГК в мае 2014г выявлен интерстициальный процесс в легких. С 07.05.14г. по 22.05.14г. проходила лечение в торакальном отделении, ДЗ: Саркоидоз, 13.05.14г. биопсия д/узлов средостения, ПГЗ от 19.05.14г. № 92552-55 - саркоидные гранулемы.

- Принимала: преднизолон 60мг. по схеме, до полной отмены летом 2015г. В дальнейшем принимала поддерживающую дозировку метилпреднизолона 8 мг со снижением до 4 мг. При его самостоятельной отмене была отрицательная рентгенологическая динамика, по поводу чего неоднократно получала лечение.
- В 2022г. был назначен метотрексат 20 мг 1 раз в неделю, который больная принимала на протяжении 6 месяцев, когда возникли побочные явления в виде тревожно-депрессивного расстройства, головной боли, панических атак, больная самостоятельно отменила прием препарата. В 2023г. стала отмечать выраженные боли в суставах, позже появились подкожные инфильтраты на предплечьях, кистях.
- С осени 2024 самостоятельно отменила метотрексат, так как вновь появилось тревожно-депрессивное расстройство. На фоне лечения медролом имеет место положительная динамика, в виде улучшения клинической симптоматики, исчезновение подкожных инфильтратов, продолжает принимать медрол 4 мг.
- В течении последних 2х лет отмечает ухудшение состояния, появились боли в области сердца, перебои в работе сердца, усилилась одышка. Больная неоднократно обращалась к кардиологу.





06.03.24г. АПФ-91,5

23.03.24г. Тест на фиброз:

Альфа-2-макроглобулин – 2,05

Гаптоглобин – 0,53

Аполипротеин А-1 – 1,15

Билирубин общий – 10,6

ГГТ – 31,3

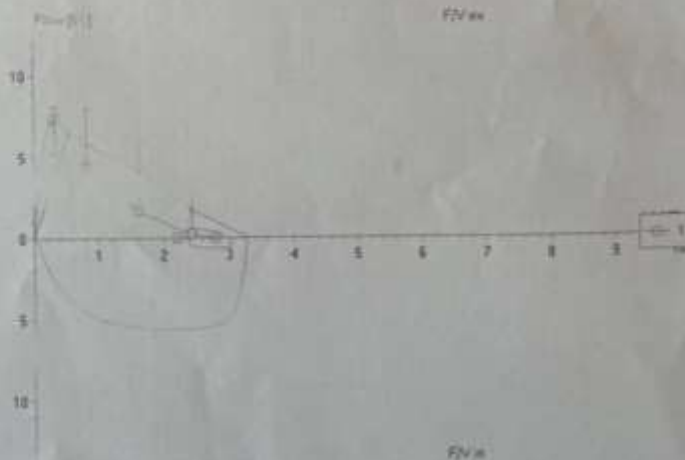
Степень фиброза – 0,388. Согласно шкале METAVIR F1-F2

Flow/volum and Bodyplethysmographie

Last Name: КУЗКУР Identification: TTK28011975
 First Name: ТАТЬЯНА ТРОФИМОВНА
 Date of Birth: 28.01.1975 Age: 49 Years
 Sex: female Weight: 110,0 kg
 Height: 168,0 cm

	Pred	Act1	%Act1/Pred
R eff..... [kPa*s/l]	0.30	0.38	121.3
R IN..... [kPa*s/l]		0.47	
R EX..... [kPa*s/l]		0.57	
R tot..... [kPa*s/l]	0.30	0.49	162.1
TLC..... [l]	5.30	5.09	96.1
VC MAX..... [l]	3.27	3.24	98.9
ERV..... [l]	0.99	0.24	24.3
RV..... [l]	1.82	1.85	101.4
ITGV..... [l]	2.81	2.09	74.3
RV % TLC..... [%]	35.62	36.35	102.0
FVC..... [l]	3.28	2.79	85.2
FEV 1..... [l]	2.81	2.21	78.6
FEV 1 % FVC..... [%]		79.11	
FEV 1 % VC MAX..... [%]	79.79	68.17	85.4
PEF 25..... [l/s]	5.78	4.42	76.5
PEF 50..... [l/s]	4.05	3.08	76.0
PEF 75..... [l/s]	1.65	0.27	16.3
MEF..... [l/s]	6.66	7.39	110.9
MMEF 75/25..... [l/s]	3.35	1.11	33.2
BF..... [l/min]	20.00	20.05	100.3
VT..... [l]	0.79	0.68	87.0
FVC IN..... [l]	3.27	3.24	98.9

Substance
 Dose
 Date 13.02.2024
 Time 09:55:41



Бодиплетизмография. 13.02.24г.

Вентиляционная способность легких не нарушена. Умеренное нарушение бронхиальной проходимости на уровне бронхов среднего калибра, резкое на уровне мелкого калибра. Отмечается увеличение аэродинамического сопротивления дыхательных путей (на 62.1%).

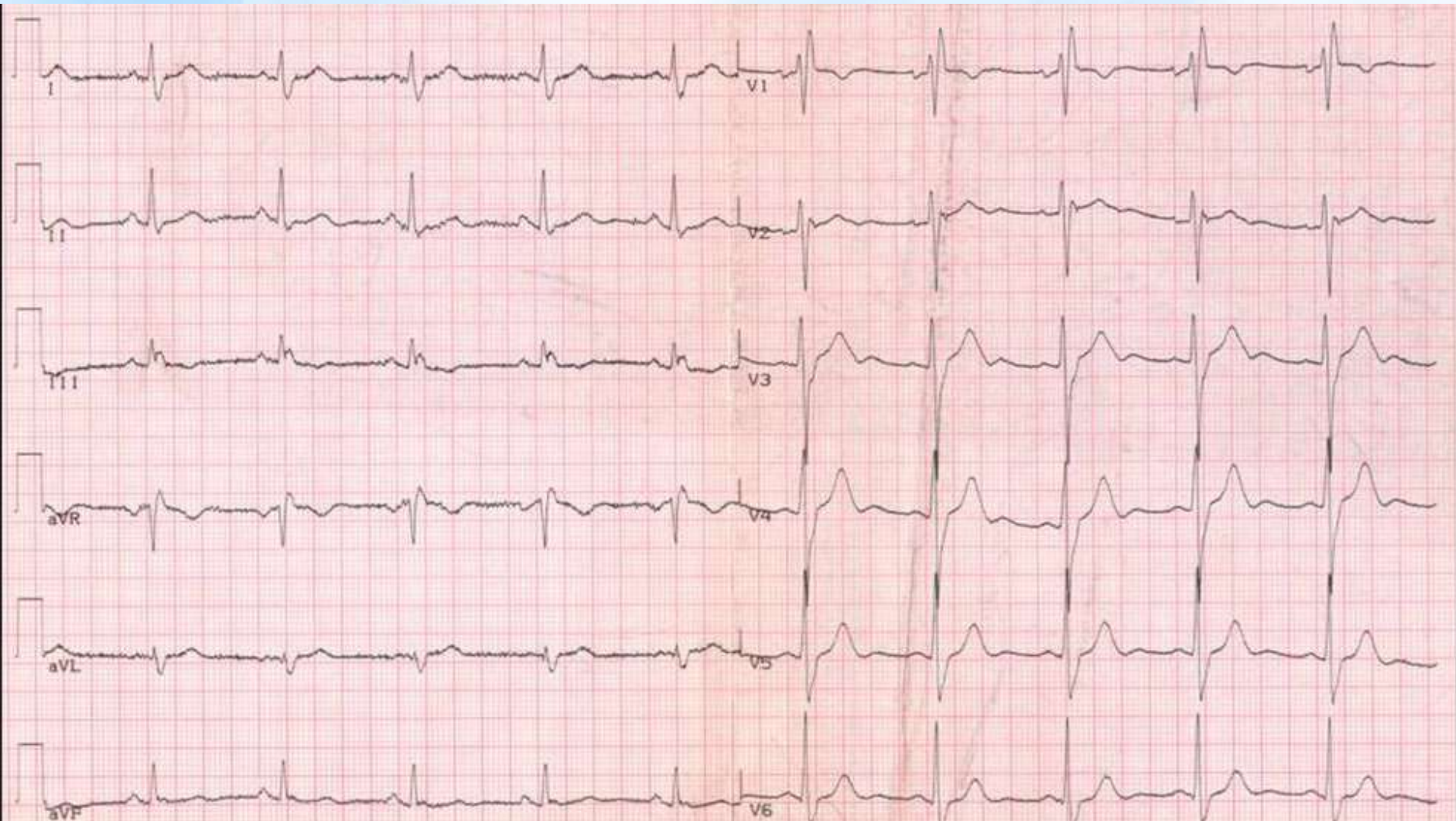


ЭхоКГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Уплотнение стенок аорты. Участки уплотнения створок митрального клапана. Уплотнение с участками фиброза створок аортального клапана. Недостаточность митрального клапана 1 - 2 ст. Минимальный стеноз аортального клапана. Минимальная регургитация на трикуспидальном и пульмональном клапанах. Небольшие участки кальциноза фиброзного кольца МК. Начальное расширение полости левого предсердия. Участки повышенной эхогенности в тоще миокарда МЖП, левого желудочка - признаки кардиосклероза. Сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. Давление в легочной артерии - 33 мм.рт.ст. Дополнительная поперечная трабекула в полости левого желудочка, в области верхушки. Размер НПВ - 1.3 см. Рекомендовано: ЭХО КГ в динамике.

ЭКГ



Диагноз

- Генерализованный саркоидоз с поражением легких и внутригрудных лимфатических узлов, селезенки (спленомегалия), внутрибрюшных лимфатических узлов, кожи, сердца, морфологически верифицированный от 13.05.2014г.

Выводы:

- В последнее время участились случаи генерализованного саркоидоза.
- Это требует особого внимания к таким пациентам и мультидисциплинарного подхода.

**Спасибо за
внимание**