



Трисветова Е.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Саркоидоз сердца: современное представление о диагностике и лечении

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.10.2024

Принята: 17.01.2025

Контакты: trisvet-47@mail.ru

Резюме

Саркоидоз относится к заболеваниям, причины которого и механизмы развития патологических изменений не выяснены, несмотря на изучение в течение многих лет. Саркоидоз сердца выявляют наряду с другими поражениями органов при системном процессе или диагностируют как изолированную патологию. Клинические признаки саркоидоза сердца вариативны: от внезапной сердечной смерти, нарушений ритма и проводимости, сердечной недостаточности до малосимптомных проявлений. Диагностика саркоидоза сердца сложна, поскольку нет патогномичных симптомов поражения сердца, не проводились контролируемые клинические исследования и не разработаны международные критерии. Саркоидоз сердца, как хамелеон в кардиологии, имитирует различные заболевания сердечно-сосудистой системы (дилатационная или аритмогенная кардиомиопатия, миокардит, амилоидоз, болезнь Шагаса, ишемическая болезнь сердца).

Возможности современных визуализирующих методов диагностики, эндомиокардиальная биопсия миокарда относятся к наиболее информативным при поражении сердца при саркоидозе.

В лечении пациентов с саркоидозом сердца применяют медикаментозную терапию (кортикостероиды, иммуносупрессоры, препараты для коррекции сердечной недостаточности, антиаритмические и симптоматические), имплантируемые устройства, трансплантацию сердца.

Рекомендуемые принципы медикаментозного лечения улучшают состояние пациентов, на фоне лечения отмечают 90–96%-ную пятилетнюю выживаемость и 80–90%-ную выживаемость в течение десяти лет.

Ключевые слова: саркоидоз сердца, эпидемиология, диагностические критерии, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение

Trisvetova E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Sarcoidosis of the Heart: A Modern Understanding of Diagnostics and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.10.2024
Accepted: 17.01.2025
Contacts: trisvet-47@mail.ru

Abstract

Sarcoidosis is a disease whose causes and mechanisms of pathological changes have not been clarified, despite many years of studying. Cardiac sarcoidosis is detected along with other organ lesions in systemic processes or diagnosed as an isolated pathology. Clinical signs of cardiac sarcoidosis are variable: from sudden cardiac death, rhythm and conduction disturbances, and heart failure to low-symptom manifestations. Diagnosing cardiac sarcoidosis is complicated since there are no pathognomonic symptoms of cardiac involvement, no controlled clinical trials have been conducted, and no international criteria have been established. Cardiac sarcoidosis, like a chameleon in cardiology, imitates various cardiovascular conditions (dilated or arrhythmogenic cardiomyopathy, myocarditis, amyloidosis, Chagas disease, ischemic heart disease). Opportunities of modern imaging diagnostic methods and endomyocardial biopsy of myocardium are among the most informative for cardiac lesions in sarcoidosis.

In the treatment of patients with cardiac sarcoidosis, drug therapy (corticosteroids, immunosuppressants, heart failure correctors, antiarrhythmic and symptomatic agents), implantable devices, and heart transplantation are used.

The recommended principles of drug treatment improve patients' conditions; 90–96% five-year survival rate and 80–90% ten-year survival rate have been observed against the background of treatment.

Keywords: cardiac sarcoidosis, epidemiology, diagnostic criteria, differential diagnosis, drug treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся поражением многих органов с образованием неказеифицирующихся гранулем. Влияние факторов внешней среды (инфекционных – микобактерии туберкулеза, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Propionibacterium acnes*, вирусы – гепатита С, герпеса и др., профессиональных – вдыхание пыли алюминия, глины, талька, кобальта, меди, золота, редкоземельных металлов, титана, циркония, порошка тонера, органической пыли, плесени, сельскохозяйственной пыли и др.) на неизвестный антиген, вызывающий нерегулируемый иммунологический ответ у людей с генетической предрасположенностью, обуславливает развитие саркоидоза. Полногеномные исследования продемонстрировали

генетическую предрасположенность, связанную с аллелями HLA класса II, с повышенным риском развития саркоидоза у людей с семейным анамнезом заболевания [1]. Исследователи отмечают нарушения регуляции Т-клеточного ответа с активацией Т-хелперов, цитокинов и хемокинов, включая интерферон- γ , фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста β , интерлейкин-2, интерлейкин-12 и др. Нарушения регуляторного Т-клеточного ответа приводят к стойкому эффекторному Т-клеточному ответу на тканевые антигены. В итоге дисфункция регуляции иммунной системы вызывает активацию макрофагов и образование воспалительных неказеифицирующихся гранул, которые выявляют в любом органе человека, включая сердце [2]. Гранулы приводят к очаговым повреждениям органов и фиброзу либо разрешаются спонтанно.

Поражение сердца встречается изолированно или как проявление полиорганных изменений при системном саркоидозе.

Саркоидоз сердца относится к инфильтративным кардиомиопатиям, развивающимся в результате гранулематозного воспаления миокарда, и по клиническим признакам напоминает другие кардиомиопатии. Клинические проявления включают нарушения проводимости, желудочковые аритмии, дисфункцию левого желудочка. К наиболее серьезным проявлениям саркоидоза сердца относится высокий риск внезапной сердечной смерти у 10% пациентов в течение 5 лет [3]. Диагностика саркоидоза сердца вызывает трудности из-за отсутствия патогномичных симптомов, в связи с этим для распознавания заболевания используют различные диагностические критерии, которые не унифицированы и не подтверждены контролируемыми исследованиями.

В 2014 году опубликовано заявление экспертов Общества нарушений сердечного ритма (HRS) по диагностике и лечению аритмий, обусловленных саркоидозом сердца, к обязательным критериям в котором относится гистологическое исследование биоптата миокарда [4]. Вместе с тем чувствительность и специфичность эндокардиальной биопсии ограничены из-за неоднородности поражения миокарда и, как следствие, высокой вероятности получения недостоверных результатов.

Рекомендации, предложенные в 2017 г. в Японии, основаны на клинических признаках и результатах визуализирующих методов исследования [5]. Современные методы исследования (МРТ, ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой и комплексное исследование МРТ и ^{18}F -ФДГ-ПЭТ) являются информативными и необходимыми в распознавании и дифференциальной диагностике саркоидоза сердца. Обновленные диагностические критерии диагностики изолированного саркоидоза сердца опубликованы в 2022 г., в которых K. Sato и соавт. от имени Japanese Circulation Society предложили новые критерии саркоидоза сердца [6]. В новых рекомендациях предлагается диагностировать саркоидоз сердца по совокупности клинических признаков, полученных при исследовании ^{18}F -ФДГ-ПЭТ, ЭхоКГ, ЭКГ и МРТ с гадолинием.

Лечение саркоидоза сердца, основанное на знании этиологии и патогенеза, невозможно, предложенные методы включают преимущественно неспецифическую и симптоматическую терапию, имплантируемые устройства и трансплантацию сердца.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САРКОИДОЗА СЕРДЦА

Заболеваемость и распространенность системного саркоидоза неоднородна в мире, что обусловлено разными климатическими условиями жизни, исследованными

возрастными и этническими группами, отсутствием в некоторых публикациях репрезентативных эпидемиологических данных. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована в скандинавских странах – 11,5 на 100 000 человек, в США она варьирует от 8 до 11 случаев на 100 000 человек, в других странах она намного ниже. В странах Восточной Азии, например в Южной Корее, заболеваемость составила 0,5–1,3 на 100 000 [7, 8].

Зарегистрированная в разных странах распространенность саркоидоза колеблется от 140–160 на 100 000 человек в Швеции и Канаде до 1–5 на 100 000 в Южной Корее [7–9]. Анализ национальной базы данных здравоохранения США в период с 2010 по 2013 год выявил в три раза более высокую распространенность среди афроамериканцев (141,4 на 100 000) по сравнению с белыми (49,8 на 100 000) и более низкую распространенность среди латиноамериканцев и азиатов (21,7 против 18,9 на 100 000 соответственно). Самая высокая распространенность отмечена среди афроамериканок (178,5 на 100 000) [10]. Высокая смертность при саркоидозе сердца зарегистрирована среди женщин и афроамериканцев [11].

В целом распространенность заболевания составляет от 5 до 64 случаев на 100 000 населения. Возраст заболевших саркоидозом – 25–60 лет, болеют лица обоих полов с небольшим преобладанием женщин [12]. Заболевание обычно возникает у пациентов в возрасте 25–45 лет, второй пик наблюдается у женщин старше 50 лет.

В Российской Федерации наиболее высокая распространенность саркоидоза (73 случая на 100 000 населения) отмечена в Карелии, самая низкая (8,2 случая на 100 000 населения) – в Амурской области [13]. В Республике Беларусь заболеваемость саркоидозом составляет 3,9 случая на 100 000, распространенность – 36–38 случаев на 100 000 населения, возраст заболевших преимущественно молодой – 25–35 лет [14].

Агрегация саркоидоза в семьях, обусловленная генетическими и экологическими факторами, описана в начале XX века и доказана результатами многоцентрового исследования ACCESS (1996–1999 годы). Семейный саркоидоз встречается у 5–16% пациентов, в среднем в 9,5% случаев [15].

У 90% пациентов с саркоидозом выявляют поражение легких, далее следует поражение внеторакальное – лимфатических узлов, кожи, сердца, селезенки, печени и других органов. При системных изменениях манифестирующее поражение сердца встречается в 5–7% случаев [1]. Вместе с тем в половине случаев изолированный саркоидоз сердца встречается как единственное проявление заболевания [6].

Точная распространенность саркоидоза сердца неизвестна из-за различий использованных диагностических критериев и недиагностированных случаев. Неспецифические симптомы, субклиническое течение заболевания вызывают трудности выявления саркоидоза сердца. При аутопсии и применении визуализирующих методов диагностики у лиц с системным саркоидозом признаки специфического поражения сердца выявляли в США в 20–29% случаев, в Японии – в 58–70% [6]. В недавних исследованиях отмечены гендерные различия в клинической характеристике и прогнозе пациентов с саркоидозом сердца: среди заболевших женщины встретились в 2/3 случаев с пиком заболеваемости в возрасте 60 лет, мужчины – в более молодом возрасте и с более высоким риском потенциально жизнеугрожающих желудочковых аритмий по сравнению с женщинами [16].

Бессимптомный саркоидоз сердца, обнаруженный на аутопсии, встречается в 20–25% случаев [17–19]. Исследования свидетельствуют о росте заболеваемости саркоидозом сердца, вероятно, связанном с совершенствованием диагностических методов. Так, в США заболеваемость саркоидозом сердца по результатам исследования эксплантированных сердец возросла на 0,5% (в период с 2010 по 2014 год) [19, 20]. По мнению многих исследователей, саркоидоз сердца встречается как самое раннее проявление поражения других органов [21–23].

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Саркоидоз рассматривают как первичное иммунное заболевание, возникающее в ответ на воздействие неизвестного этиологического фактора и характеризующееся развитием и формированием эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул, которые могут фиброзироваться или рассасываться. Заболевание связано с аллелями HLA класса I, II и характеризуется активацией макрофагов и CD4+ Т-клеток, в результате увеличивается синтез фактора некроза опухоли α , интерферона- γ , интерлейкинов (1A, IL-12B, IL-18, BTNL2, CCDC88B, CCR2, CCR5, MST1, MST1R), экспрессия амилоида А. Известно, что фактор некроза опухоли α , вырабатываемый активированными макрофагами, играет основную роль в развитии заболевания [17, 19].

Неказеифицирующиеся гранулы, характерные для саркоидоза сердца, локализуются преимущественно по ходу межжелудочковой перегородки, в нижней стенке левого желудочка, сосочковых мышцах. Вместе с тем гранулы обнаруживают в эпикарде, миокарде, перикарде, реже в эндокарде [20]. Нередко наблюдают поражение сосудов – коронарных артерий, васкулопатию малого круга кровообращения, обуславливающую развитие окклюзионной венопатии и легочной гипертензии.

Гранулы проходят несколько стадий развития: раннюю, со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии, эпителиоидно-лимфоцитарную, ранний клеточный некроз, парциальный фиброз, приводящий к поствоспалительному рубцеванию. В биоптатах тканей обнаруживают гранулы на разных стадиях развития и не находят соответствия между клинической, рентгенологической и морфологической стадией процесса. В гранулах вырабатываются биологически активные вещества, в том числе ангиотензинпревращающий фермент. Известно, что высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента коррелирует с высокой активностью патологического процесса при саркоидозе [2]. Установлено, что для саркоидоза характерно нарушение обмена кальция, проявляющееся клинически гиперкальциемией и гиперкальциурией, формированием кальцинатов в почках, лимфатических узлах, других органах. Вероятно, повышенная продукция витамина D, участие макрофагов и других активных клеток гранул способствуют нарушению обмена кальция [24].

Течение саркоидоза прогнозировать невозможно. В одних случаях у пациентов выявляют минимальный воспалительный ответ, в других определяют активное обширное воспаление, которое приводит к развитию фиброза миокарда.

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

При саркоидозе поражаются все органы: кожа в 14–16%, глаза в 8–20%, печень в 11–18%, селезенка в 7–20%, суставы в 2–11%, нервная система в 2–7%, околоушные железы в 4%, почки в 2% случаев [25–27]. Саркоидоз сердца диагностируют



при бессимптомном течении при обследовании пациента с системными, часто легочными, проявлениями либо по клиническим признакам поражения сердца. Клинически манифестирующее или бессимптомное течение выявляют также при изолированном саркоидозе сердца, встречающемся в одной трети случаев. Основными признаками поражения сердца являются AV-блокады высокой степени, желудочковые тахикардии, потенциально жизнеугрожающие, приводящие к внезапной сердечной смерти (ВСС), и кардиомиопатия. К редким проявлениям относятся наджелудочковые аритмии, дисфункция папиллярных мышц и митральная регургитация, констриктивный перикардит, выпот в полость перикарда, признаки ишемии или инфаркта миокарда [28]. В анамнезе пациентов с саркоидозом сердца присутствуют жалобы на головокружение, предобморочное состояние или обморок, сердцебиение, усталость, одышку, другие симптомы гемодинамических нарушений и застойной сердечной недостаточности.

Клинические особенности саркоидоза сердца зависят от гистологической стадии (отек, гранулематозная инфильтрация, фиброз), локализации поражения, распространенности гранулематозного поражения миокарда, степени и активности заболевания. К наиболее распространенным клиническим проявлениям относятся нарушения проводимости (12–62%), проявляющиеся в виде блокады ножек пучка Гиса (часто правой), AV-блокады различной степени, остановка синусового узла. Нарушения проводимости обусловлены влиянием гранулематозного воспаления межжелудочковой перегородки с вовлечением проводящей системы. Желудочковая тахикардия устойчивая или неустойчивая регистрируется у 2–42% пациентов с саркоидозом сердца, у 12–65% возникает ВСС [26].

Наличие и распространенность фиброзных изменений миокарда преимущественно правого желудочка обуславливает появление желудочковой аритмии. Вместе с тем активное воспаление также способствует развитию аритмий сердца. Из-за неоднородности воспалительного поражения миокарда при саркоидозе сердца развиваются многие типы аритмий. Возникновение частой желудочковой полиморфной экстрасистолии или желудочковой тахикардии связывают с активным воспалением, желудочковую тахикардию – с высоким риском неблагоприятного исхода [2].

На ранних воспалительных стадиях саркоидоза сердца или при обширном заместительном фиброзе развивается кардиомиопатия (10–30%) с лево-, право- или бивентрикулярной систолической либо диастолической дисфункцией. Гранулематозная инфильтрация миокарда может привести к аномалиям движения стенок, не соответствующим коронарному распределению, клапанной регургитации, истончению и появлению аневризм стенки левого желудочка, рубцеванию или разрыву стенки [20]. Дисфункция правого желудочка возникает в результате гранулематозного воспаления или как следствие дисфункции левого желудочка и легочной гипертензии, обусловленной поражением легких [29]. Исследователи отметили, что признаки сердечной недостаточности при обращении за медицинской помощью или вовлечении правого желудочка связаны с неблагоприятным клиническим исходом [23].

В большинстве случаев у пациентов с саркоидозом сердца определяют признаки поражения сердца, но 49–65% первоначально обращаются без клинически очевидного внесердечного процесса [23, 25].

В случае системного поражения с участием сердца «сердечные» симптомы преобладают над внесердечными, но патогномичные признаки для саркоидоза не

доказаны. При изолированном поражении сердца доказательства поражения получают при кардиохирургических операциях, биопсии миокарда или аутопсии.

Таким образом, к клиническим симптомам, которые могут указывать на возможное поражение сердца при саркоидозе, относятся следующие:

- необъяснимая атриовентрикулярная блокада II или III степени у человека моложе 60 лет;
- желудочковая аритмия;
- результаты эхокардиографического исследования, включающие снижение фракции выброса левого желудочка, локальную аневризму стенки левого желудочка, истончение базального отдела межжелудочковой перегородки при отсутствии ишемической болезни сердца или другого заболевания, обусловливавшего подобные нарушения.

В редких случаях при сдавлении макро- или микрососудов сердца при саркоидозе сердца появляются приступы стенокардии или инфаркта миокарда с необструктивным поражением коронарных сосудов [2].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению саркоидоза выделяют три основных клинических синдрома при поражении сердца: болевой (кардиалгический), аритмический, синдром недостаточности кровообращения. По течению выделяют следующие варианты: fulminantный (внезапная сердечная смерть, инфарктоподобный вариант, кардиогенный шок), быстро прогрессирующий (с нарастанием тяжести проявлений в течение 1–2 лет) и медленно прогрессирующий (хронический, с рецидивами и ремиссией) процесс [30].

■ ДИАГНОСТИКА

Поскольку отсутствуют специфические методы выявления саркоидоза сердца, диагностика проводится по совокупности результатов инструментальных, лабораторных и клинических методов исследований. Окончательный диагноз устанавливают по гистологическим результатам при определении в тканях неказеифицирующихся гранулем. Современные методы визуализации сердца (магнитно-резонансная томография с гадолинием, позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой) позволяют диагностировать характерные для саркоидоза сердца изменения и контролировать эффективность лечения.

При электрокардиографическом исследовании выявляют неспецифические изменения, включающие замедление атриовентрикулярной проводимости, атриовентрикулярную блокаду, часто прогрессирующую до высокой степени, фрагментацию комплексов QRS, патологические зубцы Q (псевдоинфарктные) и смещение сегмента ST в некоронарных паттернах, блокаду правой или левой ножки пучка Гиса. При холтеровском мониторировании ЭКГ можно обнаружить частые желудочковые экстрасистолы, нарушения проводимости высокой степени или желудочковую тахикардию [27]. Признаки желудочковой тахикардии, выявленные на ЭКГ или при суточном мониторировании ЭКГ, могут являться единственным признаком саркоидоза сердца и инициировать проявления сердечной недостаточности [4]. Помимо ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ в диагностике используют результаты сигнал-усредненной ЭКГ и электрофизиологического исследования.

При ЭхоКГ (трансторакальной или чреспищеводной) определяют изменения, которые свидетельствуют о возможном поражении сердца при саркоидозе.

Наиболее специфичным признаком является истончение базального отдела межжелудочковой перегородки, обусловленное развитием фиброза, включенное в диагностические критерии JCS (Japanese Circulation Society) 2016 г. [5]. В результате фиброзирования определяют уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 10 мм ниже аортального кольца и/или как отношение показателя к толщине нормальной межжелудочковой перегородки $\leq 0,6$. Другие часто определяемые аномалии включают патологическое утолщение (>13 мм) межжелудочковой перегородки на ранних стадиях инфильтративных изменений, дилатацию и систолическую или диастолическую дисфункцию левого, редко правого желудочка; локальную гипокинезию стенок левого желудочка, не соответствующую участкам кровоснабжения миокарда; аневризмы левого желудочка; дисфункцию папиллярных мышц и недостаточность атриовентрикулярных клапанов; локальные внутрисердечные образования – крупные гранулемы; выпот в полости перикарда; снижение глобальной продольной деформации левого желудочка; равномерное утолщение эндокарда предсердий [31, 32].

Увеличение толщины стенки миокарда за счет гипертрофии наблюдают редко. Локальные гипокинезы стенок левого желудочка при саркоидозе обусловлены гранулематозным воспалением или фиброзом и образованием аневризм. При ЭхоКГ-исследовании определяют дисфункцию левого предсердия, легочную гипертензию и дисфункцию правого желудочка (при системных проявлениях с поражением легких).

Несмотря на ограниченную чувствительность и специфичность ЭКГ (33–58% и 22–71% соответственно) и ЭхоКГ при саркоидозе, исследования проводят для скрининга в связи с широкой доступностью и низкой стоимостью методов. Патологические изменения не всегда обнаруживают этими методами диагностики, поскольку результаты ЭКГ и ЭхоКГ могут не отличаться от результатов здоровых людей. Для получения более информативного результата в случае подозрения на саркоидоз сердца рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и комплексно исследования МРТ и ФДГ-ПЭТ.

МРТ. МРТ позволяет оценить анатомию и функцию, а также отображает тонкие структурные изменения миокарда, вызванные воспалением или субклиническим фиброзом. Позднее усиление гадолиния, часто мозаичное мультифокальное, обнаруживают в базальных сегментах (перегородка и боковая стенка) и в эпикарде левого желудочка или с обширным вовлечением миокарда свободной стенки правого желудочка [33]. Повреждения миокарда могут ограничиваться субэпикардальным слоем, реже выявляют трансмуральное или субэндокардиальное поражение.

Острый воспалительный процесс в миокарде с отеком ткани подтверждается повышением интенсивности сигнала с T2-взвешенным изображением и ранним усилением гадолиния, фиброзирование – при позднем усилении гадолиния в области миокарда (базального и бокового сегмента, папиллярных мышц) и эпикарда (в отличие от поражения эндокарда при ишемической болезни сердца) с локальными нарушениями движения стенок. Результаты МРТ используют для выполнения направленной эндомиокардиальной биопсии, а также для контроля за эффективностью лечения саркоидоза сердца [2, 33].

При использовании клинических критериев для сравнения с неишемическими паттернами позднего усиления гадолиния (LGE) в случае положительного результата

MPT оказалась высокочувствительным (95%) и специфичным (85%) методом в диагностике саркоидоза сердца [34].

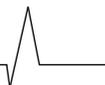
Высокая информативность и прогностическая ценность MPT показана в недавнем систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований с участием в общей сложности 1318 пациентов с гистологически доказанным саркоидозом [35]. Вероятность возникновения желудочковой аритмии у пациентов с LGE была в 20 раз выше, по сравнению с пациентами без LGE. Только у 1 из 584 пациентов без LGE в течение 3,1 года развилась желудочковая аритмия, что соответствует отрицательному прогнозируемому значению 99,8%. Результаты метаанализа показали, что наличие признаков поражения левого и правого желудочков связано с высоким риском развития желудочковой аритмии. Мультифокальная задержка контрастного вещества в субэпикардальной области и миокарде из-за некроза кардиомиоцитов и/или фиброза относится к независимым факторам риска развития желудочковых аритмий и неблагоприятного прогноза.

Чувствительность MPT в диагностике саркоидоза сердца – 75–100%, специфичность – 78% [35, 36]. HRS (Heart Rhythm Society) рекомендовало использовать результаты MPT с диагностической целью, а также для определения возможности имплантации кардиовертера-дефибриллятора при наличии показаний и снижении фракции выброса левого желудочка после иммуносупрессивной терапии или при наличии отсроченного накопления гадолиния у пациентов с фракцией выброса 35–49% после лечения иммуносупрессорами [4]. Информативность результатов в диагностике саркоидоза сердца повышается в случае применения комбинации MPT и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [36].

ПЭТ. К преимуществам ПЭТ относится возможность получения изображения всего тела одновременно с визуализацией сердца и выявлением других органических поражений при саркоидозе. ^{18}F -ФДГ накапливается клетками при воспалении, по характеру распределения (локальному или диффузному), несоответствию метаболизма и перфузии тканей предполагают наличие саркоидоза сердца. Воспалительная активность при саркоидозе сердца с использованием ^{18}F -ФДГ-ПЭТ оценивается как визуально, так и количественно. Количественный анализ интерпретируют по степени нарушений поглощения ^{18}F -ФДГ и применяют для диагностики и оценки эффективности медикаментозного лечения.

H. Yamagishi et al. сообщили о значительно более высокой чувствительности ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по сравнению со скинтиграфическим исследованием с галлием-67 [37]. Тем не менее, по мнению других исследователей, специфичность ^{18}F -ФДГ-ПЭТ колеблется в широких пределах от 39% до 91%, чувствительность – 27–100% [4, 36]. Поскольку ПЭТ/КТ включает в себя анализ поглощения ^{18}F -ФДГ клетками с измененным метаболизмом и перфузией изображений, метод является более точным в обнаружении характерных для саркоидоза сердца расстройств при соблюдении перед исследованием определенной диеты (безуглеводная с голоданием и введением нефракционированного гепарина).

При метаанализе информативности ^{18}F -ФДГ-ПЭТ в диагностике саркоидоза сердца чувствительность составила 89% и специфичность 78% [34]. Положительные результаты нарушений метаболизма и перфузии миокарда, указывающие на активность воспалительного процесса, соответствуют высокому риску развития внезапной сердечной смерти и желудочковой тахикардии [36]. Риск смерти возрастает



при поражении правого желудочка [37]. ^{18}F -ФДГ-ПЭТ применяют для мониторингования эффекта лечения иммуносупрессивными средствами. Точное время для повторного проведения ПЭТ не определено, предложено повторить исследование через 4–6 месяцев от начала лечения.

Лабораторные данные, специфичные для саркоидоза сердца, не описаны. Выполненные исследования показали у 2/3 пациентов с саркоидозом повышенный уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), при этом чувствительность и специфичность составили соответственно 41,4% и 89,9% [38]. Выявлены и исследованы повышенные уровни при саркоидозе сердца предсердного натрийуретического пептида В-типа (BNP) и его предшественника (NT-proBNP) [39]. Авторы отметили полезность исследования биомаркеров, несмотря на неспецифичность для саркоидоза сердца. Уровни высокочувствительного тропонина Т и I при саркоидозе сердца оказались повышенными в начале лечения, на фоне применения глюкокортикостероидов их уровни снижались [40]. В выводах работы рекомендовано исследование биомаркеров для оценки активности процесса и контроля за эффективностью лечения. Таким образом, многие исследователи подтвердили отсутствие специфичных для саркоидоза сердца биомаркеров.

В 2022 г. опубликованы результаты небольшого исследования с изучением биомаркеров для мониторинга и прогнозирования саркоидоза сердца, в котором участвовали 232 пациента [41]. Авторы обнаружили, что более высокий уровень NT-proBNP у пациентов с определенным саркоидозом сердца, по сравнению с вероятным диагнозом, связан с неблагоприятным прогнозом после корректировки на показатель фракции выброса левого желудочка. Повышенный уровень АПФ не влиял на прогноз пациента, вместе с тем коррелировал с изменениями, полученными при МРТ. В исследовании отметили, что повышение уровня NT-proBNP, тропонина Т, креатинина сыворотки крови и снижение скорости клубочковой фильтрации связаны с неблагоприятным прогнозом (сердечно-сосудистые осложнения, цереброваскулярные события и смертность) заболевания.

Уровень кальция и витамина D в сыворотке крови повышался при саркоидозе из-за наличия фермента 25-гидроксивитамина D_3 -1 α -гидроксилазы в саркоидных гранулемах и вызывал повышение уровня 1,25-(OH) $_2$ -D $_3$, что, в свою очередь, увеличивало абсорбцию кальция. Авторы отметили, что высокий уровень активированного витамина D_3 коррелировал с результатами ПЭТ и, вероятно, являлся маркером избыточного гранулематозного воспаления. Витамин D_3 обладает важными иммуномодулирующими свойствами, которые могут играть роль в воспалительном процессе при саркоидозе [2].

Исследуемые биомаркеры неспецифичны, но имеют определенное значение в диагностике активности саркоидоза, повреждения миокарда и в прогнозировании течения и исходов саркоидоза сердца. Несомненно, для диагностики саркоидоза сердца необходимо учитывать результаты комплексного инструментального и лабораторного исследований.

Эндомиокардиальная биопсия. Эндомиокардиальную биопсию рекомендуют выполнять для выявления саркоидных гранул и подтверждения предположения о наличии изолированного саркоидоза сердца, вместе с тем низкая чувствительность (19–32%) и технические погрешности ограничивают роль метода в диагностике заболевания [17, 42, 43]. Биопсию обычно выполняют в правом желудочке, поражение

которого при саркоидозе встречается реже по сравнению с поражением левого желудочка, а также из-за неравномерного субэпикардального расположения саркоидных гранулем они редко обнаруживаются. При эндомикардиальной биопсии (рекомендуют исследовать не менее 10 биоптатов) результат зависит от стадии заболевания: выявляют неспецифические изменения в виде воспалительных мононуклеарных инфильтратов, при хроническом течении заболевания гранулемы и лимфоцитарная инфильтрация не определяются, их заменяет интерстициальный фиброз миокарда. Метод не используют как рутинный, диагностическая ценность его повышается до 41% в случае выполнения биопсии, ориентированной на результаты электроанатомического картирования (ПЭТ, МРТ). Прогностическая ценность эндомикардиальной биопсии остается неопределенной.

В случае системных проявлений саркоидоза для гистологического подтверждения диагноза используют результаты биопсии лимфатических узлов или легких.

Коронароангиография. Для исключения ишемической болезни сердца и атеросклеротического поражения коронарных артерий проводится коронароангиографическое исследование.

Диагностические критерии саркоидоза сердца. Диагностика вероятного поражения сердца при саркоидозе в случае системных проявлений заболевания основывается на анамнестических данных пациента, результатах физикальных, инструментальных и гистологических методов исследования, выявляющих поражение других органов (легких и лимфатических узлов средостения, органа зрения, кожи и т. п.). Предложенные в 2014 г. критерии включали два варианта (пути) установления

Таблица 1
Диагностические критерии саркоидоза сердца (Рекомендации Консенсуса экспертов HRS, 2014) [4]

Table 1
Diagnostic criteria for cardiac sarcoidosis (Expert Consensus Recommendations, HRS, 2014) [4]

Два пути диагностики саркоидоза сердца
1. По результатам гистологического исследования биоптата миокарда
Саркоидоз сердца диагностируют при выявлении неказеифицирующей гранулемы при гистологическом исследовании ткани миокарда в случае отсутствия альтернативной причины (отрицательный результат окраски тканей на патогенные микроорганизмы)
2. Клинический диагноз, полученный в результате инвазивных и неинвазивных исследований
Вероятно наличие саркоидоза сердца в случае, если:
а) имеется гистологическое подтверждение экстракардиального саркоидоза
и
б) присутствуют один или несколько из следующих факторов:
– кардиомиопатия или блокада сердца с положительным ответом на проведение глюкокортикостероидной и/или иной иммуносупрессивной терапии;
– необъяснимое снижение фракции выброса ЛЖ менее 40%;
– необъяснимая устойчивая (спонтанная или индуцируемая) желудочковая тахикардия;
– АВ-блокада типа Мобитца II степени или III степени;
– мозаичный захват ¹⁸ F-ФДГ при ПЭТ миокарда, характер которого соответствует саркоидозу сердца;
– отсроченное накопление гадолиния при МРТ сердца, характер которого соответствует саркоидозу сердца;
– накопление в миокарде ⁶⁷ Ga, характер которого соответствует саркоидозу сердца
и
с) другие причины патологии сердца обоснованно исключены

диагноза саркоидоза сердца: по результатам эндомикардиальной биопсии и по клиническим признакам в случае системных проявлений и гистологического подтверждения экстракардиального саркоидоза (табл. 1).

Совершенствование методов диагностики, клинические наблюдения за пациентами с саркоидозом сердца при изолированном и системном поражении положены в основу разработанных диагностических критериев Японского общества по изучению саркоидоза и других гранулематозных болезней в 2015 г. Диагностические критерии пересмотрены в 2016 г. и дополнены в 2022 г. Японским обществом кровообращения (Japanese Circulation Society, JCS) (табл. 2).

В это же время предложен перечень неспецифических, но изменяющихся при саркоидозе лабораторных тестов, рекомендованный к использованию при установлении диагноза саркоидоза (табл. 3).

Таблица 2

Клинические рекомендации по диагностике саркоидоза сердца Японского общества кровообращения (JCS), 2016 г. [44]

Table 2

Clinical guidelines for the diagnosis of cardiac sarcoidosis of the Japanese Circulation Society (JCS), 2016 [44]

<p>Результаты кардиологических исследований оценивают на основании основных и дополнительных критериев. Клинические данные, которые соответствуют утверждениям 1 или 2, с большой долей вероятности указывают на наличие поражения сердца.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. При наличии двух и более из пяти основных критериев (a–e). 2. Выполнены один из пяти больших критериев (a–e) и два или более из трех дополнительных критериев (f–h)
<p>Основные критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> a) AV-блокада II–III степени или постоянная желудочковая тахикардия; b) истончение базальной части межжелудочковой перегородки или структурные изменения желудочков (аневризма, истончение или утолщение других стенок желудочка); c) нарушение сокращения левого желудочка (ФВ ЛЖ <50%) или регионально аномальное движение стенки; d) аномальное поглощение миокардом при скintiграфии с цитратом ^{67}Ga или ^{18}F-FDG ПЭТ; e) отсроченное накопление гадолиния при МРТ
<p>Дополнительные критерии</p> <ol style="list-style-type: none"> f) нестабильная желудочковая тахикардия, многофокусные или частые преждевременные желудочковые экстрасистолы, блокада ножек пучка Гиса или патологический Q; g) дефекты миокарда при перфузионной скintiграфии; h) эндомикардиальная биопсия: умеренный или тяжелый интерстициальный фиброз или инфильтрация моноцитами выше средней степени
<p>Диагностические рекомендации по сердечному саркоидозу</p> <p>Группа диагностики по результатам гистологического исследования (с положительными результатами биопсии миокарда)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Саркоидоз сердца диагностируют гистологически, когда при эндомикардиальной биопсии или кардиохирургическом вмешательстве получены ткани с неказеифицирующимися эпителиоидными гранулемами 2. Группа диагностики по клиническим проявлениям (с отрицательными результатами биопсии миокарда или те, кому не проводилась биопсия миокарда). Клинический диагноз саркоидоза сердца устанавливается при выявлении неказеифицирующихся гранул при биопсии других органов, присутствуют вышеупомянутые клинические признаки, убедительно доказывающие поражение сердца; или при выявлении клинических данных, убедительно указывающих на саркоидоз легких или органа зрения; наличии двух из пяти характерных лабораторных признаков саркоидоза (табл. 3) и клинических данных, указывающих на поражение сердца

Таблица 3
Характерные лабораторные признаки саркоидоза [44]

Table 3
Specific laboratory signs of sarcoidosis [44]

1. Двусторонняя лимфаденопатия ворот легких или медиастинальная
2. Высокий уровень АПФ или повышенный уровень лизоцима в сыворотке крови
3. Высокий уровень растворимого рецептора II-2 в сыворотке крови
4. Значительное накопление радиофармпрепарата при сцинтиграфии с цитратом ^{67}Ga или ^{18}F -ФДГ ПЭТ
5. Высокий % лимфоцитов с соотношением $\text{CD4}/\text{CD8} > 3,5$ в лаважной жидкости из бронхов
Клинический диагноз саркоидоза подтверждается при наличии двух из пяти признаков

Таблица 4
Диагностические критерии изолированного саркоидоза сердца [45]

Table 4
Diagnostic criteria for isolated cardiac sarcoidosis [45]

Предварительное условие
1. У пациента не выявлены клинические признаки саркоидоза в органах, кроме сердца
2. При сцинтиграфии ^{67}Ga или ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выявляют аномальное накопление трассера в сердце при отсутствии в других органах
3. КТ органов грудной клетки не выявляет тени вдоль лимфатических сосудов в легких или лимфаденопатии ворот легких и средостения (малая ось > 10 мм)
1. Группа по результатам гистологического диагноза
Изолированный саркоидоз сердца диагностируют гистологически, в случае выявления неказеифицирующихся гранулем при эндомикардиальной биопсии или кардиохирургическом лечении
2. Группа клинического диагноза
Изолированный саркоидоз сердца диагностируют клинически при наличии критерия d и трех других из основных критериев a–e (табл. 2)

Вероятно, диагностика изолированного саркоидоза сердца сложнее, по сравнению с заболеванием, протекающим с системными проявлениями. Накопленные сведения об изолированном саркоидозе сердца свидетельствуют о том, что существует фенотип, при котором поражается только сердце [38, 39].

Предложенные диагностические критерии включают группы, у которых выполнена эндомикардиальная биопсия и выявлены морфологические признаки саркоидоза сердца, и группы с диагнозом, установленным по клиническим признакам (табл. 4).

Основные критерии заболевания включают результаты исследования сердца методом ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, ЭхоКГ, МРТ и ЭКГ, позволяющие обнаружить нарушения, характерные для саркоидоза сердца при системных проявлениях и изолированного поражения. Обоснованным является исключение тех заболеваний сердца, которые сопровождаются подобными симптомокомплексами.

Исследователи, применив обновленные критерии, отметили, что пациенты с изолированным саркоидозом сердца характеризовались более выраженной дисфункцией левого желудочка, низким очаговым или диффузным накоплением ^{18}F -ФДГ при ПЭТ по сравнению с пациентами с системными признаками и поражением сердца [4]. У пациентов с изолированным саркоидозом сердца диагностика поражения сердца поздняя, прогноз жизни хуже по сравнению с пациентами с системными проявлениями саркоидоза и поражением сердца. Вместе с тем косвенным подтверждением

диагноза явилось улучшение показателей ПЭТ в виде повышения накопления ФДГ на фоне терапии глюкокортикостероидами. У пациентов с изолированным саркоидозом сердца отмечена более высокая частота сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, дисфункция левого желудочка). J. Kron и соавт. сообщили, что имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов проводится чаще при изолированном саркоидозе по сравнению с пациентами с системным заболеванием [46].

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать саркоидоз сердца необходимо с гигантоклеточным миокардитом – аутоиммунным заболеванием, основную роль в развитии которого играют нарушения Т-клеточного звена иммунитета. Другими заболеваниями, протекающими с аритмиями сердца, являются аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка либо иные генетические кардиомиопатии (инфильтративная, причиной которой явился амилоидоз, гипертрофическая, дилатационная) [47]. Характерные клинические признаки, ЭхоКГ и МРТ-картина, гистологические особенности заболеваний анализируют для дифференциальной диагностики. Анамнестические данные, изменения других органов, преимущественно легких и лимфатических узлов средостения, не характерные для миокардита, кардиомиопатий, в случае системного поражения саркоидозом позволяют предположить диагноз саркоидоза сердца. Вместе с тем изолированный саркоидоз сердца часто не распознают прижизненно без морфологического подтверждения.

■ ЛЕЧЕНИЕ

С целью уменьшения воспаления и фиброза в миокарде назначают глюкокортикостероиды, подавляющие синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, опосредующих иммунологические реакции и образование гранулем. Поскольку не проводились многоцентровые рандомизированные клинические исследования для определения эффективной терапии при саркоидозе сердца, общепринятым является назначение иммуномодулирующей терапии у пациентов с клиническими проявлениями заболевания (атриовентрикулярная блокада, желудочковая аритмия или сердечная недостаточность). В случае бессимптомного течения, но с положительными результатами МРТ или ПЭТ, указывающими на воспалительный процесс в миокарде при изолированном саркоидозе сердца, решение об иммуномодулирующей терапии принимается индивидуально. Поскольку спонтанная ремиссия саркоидоза наблюдается примерно у 50% пациентов, в случаях бессимптомного течения саркоидоза выбирают выжидательную тактику в отношении применения лекарственных средств. При появлении и прогрессировании симптомов заболевания с системным поражением назначают терапию иммуномодуляторами [48].

Глюкокортикостероидные препараты рассматриваются как терапия первой линии для пациентов с саркоидозом сердца. Глюкокортикостероиды могут улучшить проводимость при атриовентрикулярной блокаде, вместе с тем при желудочковых аритмиях, дисфункции левого желудочка и для снижения риска смерти их польза не доказана и неизвестна [47, 48]. Глюкокортикостероиды (преднизолон) назначают в начальной дозе 30–40 мг/сут в течение первых 4 недель, с последующим снижением на 5 или 10 мг/сут с интервалами от 2 до 4 недель в зависимости от течения заболевания. Продолжительность применения поддерживающей дозы

(5–20 мг/сут) определяют индивидуально, анализируя (с кратностью 1 раз в 3–6 месяцев) при помощи клинических и визуализирующих методов исследования (МРТ, ^{18}F -ФДГ-ПЭТ) активность процесса и эффективность терапии [49].

Отсутствуют доказательства эффективности более высокой начальной дозы [50]. Отмена глюкокортикостероидной терапии возможна через 6–12 месяцев ее применения на основании результатов клинических и параклинических (в первую очередь ЭхоКГ, МРТ, ^{18}F -ФДГ-ПЭТ) методов исследования. При тяжелом течении саркоидоза и развитии жизнеугрожающих состояний применяют пульс-терапию – высокие дозы глюкокортикостероидов внутривенно (до 1000 мг/сут). Раннее и долгосрочное применение глюкокортикостероидов предотвращает ремоделирование, увеличение объема полости и снижение фракции выброса левого желудочка.

В случаях появления рецидива при снижении дозы глюкокортикостероидов или при непереносимости препаратов назначают иммуносупрессивные препараты второй линии (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил) или препараты третьей линии – моноклональные антитела: инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб [51, 52] (табл. 5). Эффективность препаратов второй и третьей линии в клинических

Таблица 5
Иммуномодулирующие препараты, основные механизмы действия, рекомендуемые дозы и пути введения при саркоидозе сердца [48]

Table 5
Immunomodulatory drugs, their main mechanisms of action, recommended doses and routes of administration in cardiac sarcoidosis [48]

Препарат	Механизм действия	Рекомендуемая доза
Преднизолон	Среди множества механизмов действия – подавление TNF- α и других компонентов иммунной системы, участвующих в образовании гранулем	30–40 мг перорально с постепенным снижением дозы в зависимости от эффективности лечения
Высокие дозы метилпреднизолона	Среди множества механизмов действия – подавление TNF- α и других компонентов иммунной системы, участвующих в образовании гранулем	500–1000 мг/сут внутривенно в течение 3–5 дней с последующим переходом на пероральную терапию
Метотрексат	Ингибирует метаболизм фолиевой кислоты, участвующей в синтезе пурина и пиримидина	Начинают с 5–15 мг в неделю перорально или подкожно, титруя каждые 4 недели до 10–20 мг в неделю
Азатиоприн	Как аналог пурина, ингибирует синтез пурина, необходимый для пролиферации T- и B-клеток	50–200 мг/сут перорально
Лефлюномид	Ингибирует фермент циклооксигеназу-2; ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу, влияющую на синтез пиримидина	10–20 мг/сут перорально
Микофенолата мофетил	Ингибирует синтез нуклеотидов гуанозина de novo и оказывает цитостатическое влияние на пролиферацию T- и B-клеток	1500–3000 мг/сут перорально
Инфликсимаб	Антагонист TNF- α	3–5 мг/кг внутривенно вначале, через 2–6 недель 1 раз в 4–6 недель
Адалимумаб	Антагонист TNF- α	В начале лечения 80–160 мг подкожно, 40–80 мг на 1-й неделе, 40 мг – на 2-й неделе, далее по 40 мг еженедельно
Ритуксимаб	Моноклональное антитело, направленное против поверхностного антигена CD20 B-лимфоцитов	500–1000 мг каждые 1–6 месяцев

исследованиях не доказана, рекомендации основаны на мнениях отдельных исследователей.

Пациенты с аритмиями сердца, сердечной недостаточностью получают лечение в соответствии с существующими рекомендациями. Выбор антиаритмического препарата проводится с учетом возможного поражения при саркоидозе легких и печени, в связи с чем амиодарон применяют ограниченно, флекаинид и пропафенон противопоказаны из-за проаритмических эффектов. Недигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов также не показаны для лечения саркоидоза сердца.

Поскольку при саркоидозе сердца в 30–65% случаев наблюдают внезапную сердечную смерть, необходимо своевременно изучить показания для имплантации кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора. Антиаритмическая медикаментозная терапия приводит к частым рецидивам желудочковых аритмий, блокад высокой градации и не предотвращает внезапную сердечную смерть. Помимо имплантации кардиостимулятора в некоторых случаях у пациентов с устойчивой мономорфной желудочковой тахикардией эффективна электроабляция [24, 47].

Имплантация постоянного бивентрикулярного кардиостимулятора показана пациентам с атриовентрикулярной блокадой второй или третьей степени, с симптомами брадикардии или с длительными остановками сердца, независимо от эффективного влияния иммуномодулирующих препаратов на брадиаритмию [47, 48].

Ортопическая трансплантация сердца относится к вариантам лечения пациентов молодого возраста. Вместе с тем саркоидные эпителиоидные гранулемы могут появиться и в трансплантированных сердечных аллотрансплантатах (от 24 недель до 19 месяцев после пересадки сердца) вследствие того, что саркоидоз является системным заболеванием [53].

■ ПРОГНОЗ

Пациенты с поражением сердца имеют худший прогноз по сравнению с теми, у кого саркоидоз протекает без поражения сердца. Устойчивая желудочковая тахикардия, диастолическая и систолическая дисфункция, высокий функциональный класс сердечной недостаточности являются независимыми предикторами высокого риска смерти [54]. Клинические признаки сердечной недостаточности, низкая фракция выброса левого желудочка снижают 10-летнюю выживаемость пациентов (19–53%) при отсутствии трансплантации сердца [55].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркоидоз сердца вызывает трудности в диагностике при изолированном поражении и бессимптомном течении в случае системных проявлений. Вместе с тем риск внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающие аритмии свидетельствуют о большом социальном и медицинском значении проблемы диагностики и лечения саркоидоза сердца. Анализ нарушений ритма и проводимости сердца, результаты методов визуализации сердца, неспецифические, но необходимые лабораторные биомаркеры помогают своевременно предположить наличие и диагностировать заболевание. Гистологическая картина биоптатов лимфатических узлов или легких при системном поражении или эндомикардиальной биопсии в большинстве случаев подтверждает предположение о саркоидозе. Вместе с тем предложенные диагностические критерии несовершенны, не подтверждены обоснованными рандомизированными

клиническими исследованиями и требуют доработки. Учитывая неблагоприятный прогноз при поражении сердца, саркоидоз сердца является показанием для раннего назначения глюкокортикостероидов и иммуномодуляторов. Другие методы лечения (имплантация кардиостимулятора, трансплантация сердца, симптоматическая терапия сердечной недостаточности и пр.) назначают по показаниям для улучшения качества жизни пациента.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grunewald J., Grutters J.C., Arkema E.V., et al. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:45. doi: 10.1038/s41572-019-0096-x
2. Vereckei A., Besenyi Z., Nagy V., et al. Cardiac Sarcoidosis: A Comprehensive Clinical Review. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(2):37. doi: 10.31083/j.rcm2502037
3. Nordenswan H-K., Pöyhönen P., Lehtonen J., et al. Incidence of Sudden Cardiac Death and Life-Threatening Arrhythmias in Clinically Manifest Cardiac Sarcoidosis With and Without Current Indications for an Implantable Cardioverter Defibrillator. *Circulation*. 2022;146(13):964–975. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058120
4. Birnie D.H., Sauer W.H., Bogun F., et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm*. 2014;11(7):1305–1323. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.03.04
5. Yoshinaga K., Miyagawa M., Kiso K., Ishida Y. Japanese Guidelines for Cardiac Sarcoidosis. *Ann. Nucl. Cardiol*. 2017;3(1):121–124. doi: 10.17996/anc.17-000
6. Sato K., Kawamatsu N., Yamamoto M., et al. Utility of Updated Japanese Circulation Society Guidelines to Diagnose Isolated Cardiac Sarcoidosis. *J Am Hart Assoc*. 2022;11(13):e025565. doi: 10.1161/JAHA.122.025565
7. Rybicki B.A., Major M., Popovich J., et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1957;145(7):234–241. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009096
8. Arkema E.V., Grunewald J., Kullberg S., et al. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir*. 2016;48(6):1690–1699. doi: 10.1183/1399003.00477-2016
9. Seedahmed M., Baugh A.D., Albirair M., et al. Epidemiology of Sarcoidosis in U.S. Veterans from 2003 to 2019. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;10(6):797–806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202206-5150C
10. Baugman R.P., Field S., Costabel U., et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1244–1252. doi: 10.1513/AnnalsATS.201511-760C
11. Mirsaedi M. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015;147(2):438–449. doi: 10.1378/chest.114-1120
12. Arkema E.V., Cozier Y.C. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(5):527–534. doi: 10.1097/MCP.00000000000000715
13. Vigel A., Vigel I., Amirov N. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestn. Sovrem. Klin Med*. 2017;10(5):66–73. doi: 10.20969/VSKM.201710(5).66-73 (in Russian)
14. Borodina G. Epidemiology, clinical picture and diagnostics of sarcoidosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2019;2:16–23. (in Russian)
15. Terwie M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: A systematic literature review. *Respir Med*. 2019;149:36–41. doi: 10.1016/j.rmed.2018.11022
16. Iso T., Maeda D., Matsue Y., et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis of patients with cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2023;109(18):1387–1393. doi: 1136/heartjnl-2022-322243
17. Alba A.C., Gupta S., Kugathasan L., et al. Cardiac Sarcoidosis: A Clinical Overview. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(10):100936. doi: 10.1016/j.cardiol.2021.100936
18. Birnie D.H., Kandolin R., Nery P.B., Kupary M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2663–2670. doi: 10.1093/eurheartj/ehw328
19. Kouranos V., Sharma R. Cardiac sarcoidosis: state-of-the-art review. *Heart*. 2021;107(19):1591–1599. doi: 10.1136/heartjnl-2019316442
20. Gilotra N.A., Griffin J.M., Pavlovic N., et al. Sarcoidosis-Related Cardiomyopathy: Current Knowledge, Challenges, and Future Perspectives State-of-the-Art Review. *J Card Fail*. 2022;28(1):113–132. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.06.016
21. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Letter by Al-Kindi and Oliveira Regarding Article "Cardiac Sarcoidosis, Characteristics, and Outcome Over 25 Years in a Nationwide Study". *Circulation*. 2015;132(17):e21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016258
22. Nery P.B., Mc Ardle B.A., Redpath C.J., et al. Prevalence of Cardiac Sarcoidosis in Patients Presenting with Monomorphic Ventricular Tachycardia. *PACE*. 2014;37(3):364–374. doi: 10.1111/pace.12277
23. Kandolin R., Lehtonen J., Keparu M. Cardiac Sarcoidosis and Giant Cell Myocarditis as Causes of Atrioventricular Block in Young and Middle-Aged Adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):303–309. doi: 10.1161/CIRCEP.110.959254
24. Ipek E., Demirelli S., Ermis E., et al. Intractable Rare Sarcoidosis and the heart: A review of the literature. *Dis Res*. 2015;4(4):170–180. doi: 10.5582/indr.2015.01023
25. Rosen N.S., Pavlovic N., Duvall C., et al. Cardiac sarcoidosis outcome differences: a comparison of patients with de novo cardiac versus known extracardiac sarcoidosis at presentation. *Respir Med*. 2022;198:106864. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106864
26. Te H.S., Perlman D.M., Shenoy C., et al. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):155. doi: 10.1186/s12890-020-01191-x
27. Neves F.S., Pereira I.A., Sztajn bok F., Neto N.S.R. Sarcoidosis: a general overview. *Advances in Rheumatology*. 2024;64(1):57. doi: doi.org/10.1186/s42358-024-00381-z
28. Lagana S.M., Parwani A.V., Nichols L.C. Cardiac sarcoidosis: a pathology-focused review. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):1039–1046. doi: 10.5858/2009-0274-RA.1

29. Kurmann R, Mankad S.V., Mankad R. Echocardiography in Sarcoidosis. *Curr Card Rep.* 2018;20(11):118. doi: 10.1007/s11886-018-1065-9
30. Chuchalin A., Avedev S., Aisanov Z., et al. Sarcoidosis: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonology.* 2022;32(6):806–833. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833 (in Russian)
31. Di Stefano C., Bruno G., Arciniegas M.C., 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
32. Joyce E., Ninaber M.K., Katsanos S., et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(1):51–62. doi: 10.1002/ehfj.205
33. Smedema J-P, Snoep G., van Kroonenburgh M.P.G., et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1683–1690. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.047
34. Aitken M., Chan M.V., Urzua Fresno C., et al. Diagnostic accuracy of cardiac MRI versus FDG PET for cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2022;304(3):566–579. doi: 10.1148/radiol.213170
35. Stevenson A., Bray J.J., Tregidgo L., et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Detected on Cardiac Magnetic Resonance in Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2023;16:345–357. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.018
36. Vita T., Okada D.R., Veillet-Chowdhury M., et al. Complementary value of cardiac magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the assessment of cardiac sarcoidosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018;11(1):e007030. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007030
37. Yamagishi H., Shirai N., Takagi M., et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2003;44(7):1030–1036.
38. Ungprasert P., Carmona E.M., Crowson C.S., Matteson E.L. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung.* 2016;194(1):91–95. doi: 10.1007/s00408-015-9826-3
39. Handa T., Nagai S., Ueda S., et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010;27(1):27–35.
40. Kandolin R., Lehtonen J., Airaksinen J., et al. Usefulness of Cardiac Troponins as Markers of Early Treatment Response in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2015;116(6):960–964. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.06.021
41. Kolluri N., Schmidt T.J., Elwazir M.Y., et al. Routine Laboratory Biomarkers As Prognostic Indicators of Cardiac Sarcoidosis Outcomes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;39(3):t2022023. doi: 10.36141/svdlid.v39i3.t2022023
42. Okada D.R., Bravo P.E., Vita T., et al. Isolated cardiac sarcoidosis: A focused review of an under-recognized entity. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(4):1136–1146. doi: 10.1007/s12350-016-0658-1
43. Tezuka D., Terashima M., Kato Y., et al. Clinical characteristics of definite or suspected isolated cardiac sarcoidosis: Application of cardiac magnetic resonance imaging and 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron-emission tomography/computerized tomography. *J Card Fail.* 2015;21(4):313–322. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.12.004
44. Terasaki F., Yoshinaga K. New Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japan. *Ann Nucl Cardiol.* 2017;3(1):42–45. doi: 10.17996/anc.17-00042
45. Terasaki F., Kusano K., Nakajima T., et al. The characteristics of Japanese guidelines on diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis compared with the previous guidelines. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;39(3):e2022028. doi: 10.36141/svdlid.v39i3.12531
46. Kron J., Sauer W., Mueller G., et al. Outcomes of patients with definite and suspected isolated cardiac sarcoidosis treated with an implantable cardiac defibrillator. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43(1):55–64. doi: 10.1007/s10840-015-9978-3
47. Lenhtonen J., Uusitalo Y., Pöyhönen P., et al. Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. *Eur Heart J.* 2023;44(17):1495–1510. doi: 10.1093/eurheartj/ehad067
48. Cheng R.K., Kittleson M.M., Chair V., et al. Diagnosis and Management of Cardiac Sarcoidosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(21):e1197–e1216. doi: 10.1161/CIR.0000000000001240
49. Wand A.L., Pavlovic N., Duvall C., et al. Effect of Corticosteroids on Left Ventricular Function in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2022;177:108–1115. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.051
50. Baughman R., Judson M.A. Relapses of sarcoidosis: what are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J.* 2014;43(2):337–339. doi: 10.1183/09031936.00138913
51. Rosenthal D.G., Parwani P., Murray T.O., et al. Long-Term Corticosteroid-Sparing Immunosuppression for Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(18):e010952. doi: 10.1161/JAHA.118010952
52. Elwazir M., Krause M.L., Bois J.P., et al. Rituximab for the Treatment of Refractory Cardiac Sarcoidosis: A Single-Center Experience. *J Card Fail.* 2022;28(2):247–258. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.07.008
53. Sekhri V., Sanal S., DeLorenzo L.J., et al. Cardiac sarcoidosis: A comprehensive review. *Arch Med Sci.* 2011;7(4):546–554. doi: 10.5114/aoms.2011.24118
54. De Bortoli A., Culver D.A., Kron J., et al. An International Survey of Current Clinical Practice in the Treatment of Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2023;203:184–192. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.06.101
55. Chiu C.Z., Nakatani S., Zhang G., et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):143–146. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.08.083