

## Клинические особенности поражения сердца при генерализованном саркоидозе

Е.Н. ПОПОВА<sup>1</sup>, Л.А. СТРИЖАКОВ<sup>1</sup>, В.И. ШОЛОМОВА<sup>1,2</sup>, А.Б. ПОНОМАРЕВ<sup>1</sup>, С.В. МОИСЕЕВ<sup>1,2</sup>, М.Ю. БРОВКО<sup>1</sup>, И.Б. БОНДАРЕНКО<sup>1</sup>, Л.А. ПОНОМАРЕВА<sup>1</sup>, В.В. ФОМИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

### Аннотация

В статье представлены клинические наблюдения двух больных с генерализованным саркоидозом. У женщины типичные гранулематозные изменения в легких и лимфатических узлах сочетались с фибрилляцией предсердий, поражением почек и наследственной тромбофилией, у мужчины – с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, повторными инфарктами миокарда, холестазом, тубулоинтерстициальным нефритом. Присоединение системных проявлений сопровождалось нарастанием уровня ангиотензин-конвертирующего фермента в сыворотке крови. При морфологическом исследовании в ткани легких в обоих случаях отмечена высокая гистологическая активность васкулита и гранулематозного воспаления. Внелегочные признаки заболевания регрессировали при проведении иммуносупрессивной терапии. Обсуждаются современные аспекты диагностики саркоидоза в реальной клинической практике.

*Ключевые слова:* саркоидоз, внелегочные проявления саркоидоза, кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, атеросклероз.

## Clinical features of cardiac lesion in patients with generalized sarcoidosis

E.N. POPOVA<sup>1</sup>, L.A. STRIZHAKOV<sup>1</sup>, V.I. SHOLOMOVA<sup>1,2</sup>, A.B. PONOMAREV<sup>1</sup>, S.V. MOISEEV<sup>1,2</sup>, M.U. BROVKO<sup>1</sup>, I.B. BONDARENKO<sup>1</sup>, L.A. PONOMAREVA<sup>1</sup>, V.V. FOMIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Medicine, Chair of Internal Medicine No.1, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine, Moscow, Russia

The article presents a clinical observation of two patients with generalized sarcoidosis. The woman typical granulomatous changes in the lungs and lymph nodes combined with atrial fibrillation, kidney failure and hereditary thrombophilia, men with atherosclerotic coronary arteries, re-myocardial infarction, cholestasis, tubulointerstitial nephritis. The accession of systemic manifestations was accompanied by increase of level of angiotensin-converting enzyme in the blood serum, morphological examination of lung tissue in both cases there were high histological activity of vasculitis and granulomatous inflammation. Extrapulmonary symptoms regressed when conducting immunosuppressive therapy. Discusses modern aspects of diagnosis of sarcoidosis in clinical practice.

*Keywords:* sarcoidosis, extrapulmonary manifestation of sarcoidosis, cardiomyopathy, cardiac rhythm disorder, atherosclerosis.

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

МСКТ – мультиспиральная КТ

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФВД – функция внешнего дыхания

ЭКГ – электрокардиограмма

МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Среди многообразия вариантов саркоидоза сочетание изменений в легких с сердечно-сосудистой патологией остается сложной проблемой вследствие трудностей диагностики и неблагоприятного прогноза. Саркоидные изменения в сердце, как правило, не распознаются при рутинном клиническом обследовании и становятся случайной находкой во время аутопсии [1, 2]. Формирование типичных для саркоидоза эпителиоидно-клеточных гранул несколько чаще обнаруживают в левом желудочке, папиллярных мышцах, межжелудочковой перегородке, реже изменения локализуются в правом желудочке и предсердиях [3, 4]. Подозрение на вовлечение сердца у больных саркоидозом легких может возникнуть при наличии устойчивых нарушений ритма и проводимости: регистрируются желудочковые аритмии, наджелудочковые экстрасистолы, нарушения проводимости, внутрижелудочковые блокады. Гранулематозное повреждение в области проводящих путей, даже при маловыраженных клинических проявлениях со стороны органов дыхания, может вызвать тяжелые нарушения рит-

ма сердца, включая развитие внезапной сердечной смерти [1].

Тяжесть и распространенность поражений в сердце коррелирует с выраженностью электрокардиографических (ЭКГ) признаков. На основании аутопсийных наблюдений показано, что при саркоидозе без изменений в сердце нарушения на ЭКГ обнаруживались в 15%, тогда как при обширных поражениях миокарда частота аритмий возрастала до 42–77% случаев [2, 3].

Описана хроническая сердечная недостаточность при саркоидозе с формированием аневризмы сердца вследствие инфильтрации миокарда гранулемами и развитием выраженного фиброза, с прогностически неблагоприятным нарушением проводимости сердца [4, 5].

При саркоидозе возможно развитие ангинозных болей, имитирующих ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе и при интактных коронарных артериях, что, вероятно, связано с микроциркуляторными нарушениями в миокарде вследствие воздействия медиаторов воспаления и

ангиогенеза, источниками которых становятся клетки, участвующие в реакциях саркоидного гранулематозного воспаления [6, 7]. При генерализованном саркоидозе отмечены более высокие по сравнению с изолированными внутригрудными вариантами заболевания гистологическая активность интерстициального воспаления в легких (гранулематозный альвеолит) и тяжесть фиброзно-кистозного ремоделирования («сотое легкое») [8]. В наибольшей степени такая зависимость прослеживается при саркоидозе легких с поражением кожи и почек [9–12]. Холтеровское мониторирование, сцинтиграфия миокарда, эхокардиография считаются основными неинвазивными методами диагностики поражения сердца при данном заболевании [13, 14].

Сложности интерпретации нарушений ритма при саркоидозе приводим в следующем наблюдении.

Больная К., 43 лет, менеджер. С января 2008 г. после острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) отметила слабость, потливость, сухой кашель, в дальнейшем присоединились одышка и учащенное сердцебиение. Обратилась в поликлинику по месту жительства, были выявлены рентгенологические изменения в легких, трактованные как правосторонняя пневмония. Несмотря на назначаемую в течение трех недель антибактериальную терапию, изменения в легких сохранялись. Данных за активный туберкулез при подробном обследовании в противотуберкулезном диспансере получено не было. При консультации кардиологом диагностирована фибрилляция предсердий, рекомендован прием бета-блокаторов. На фоне лечения существенного эффекта не отмечалось: сохранялись учащенное сердцебиение, одышка, кашель, слабость, не лечилась.

В феврале 2008 г. больная направлена в кардиологическое отделение. За день до госпитализации у нее возникли сильные боли в области сердца, диагноз инфаркта миокарда подтвержден не был, кардиалгии расценены как корешковый синдром. С этого времени боли в грудной клетке и одышка стали беспокоить чаще, вне зависимости от физической нагрузки, присоединились жалобы на перебои в работе сердца, сохранялась фибрилляция предсердий. В де-

кабре 2008 г. после стресса появились онемение и слабость верхних конечностей, головная боль, потеря речи и зрения. Больная госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом: «преходящее нарушение мозгового кровообращения». При компьютерной томографии (КТ) головного мозга очаговой патологии не выявлено. Назначенные селективные бета-блокаторы, кордарон были с временным эффектом. При эхокардиографии значимых отклонений от нормы не обнаружено. При мультиспиральной КТ (МСКТ) в легких зарегистрировано увеличение зон инфильтрации, лимфаденопатия. Проводился дифференциальный диагноз между саркоидозом, лимфолифферативным состоянием, не исключалась лекарственная (кордароновая) пневмония. Для уточнения причин легочной диссеминации проведена видеоторакокопическая биопсия легкого, при морфологическом исследовании выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза с локализацией не только в интерстиции, но и в стенках бронхиол и сосудов (васкулит).

С диагнозом саркоидоза легких больная госпитализирована в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На момент госпитализации при холтеровском мониторировании зарегистрированы эпизоды трепетания-мерцания предсердий с частотой сокращений желудочков 130–140 в минуту, что послужило основанием для назначения варфарина. Тяжесть состояния усугублялась прогрессированием дыхательной недостаточности вследствие присоединения бронхолита, о чем свидетельствовало снижение скоростных показателей на уровне мелких бронхов при спирометрическом исследовании. При МСКТ выявлена внутригрудная лимфаденопатия, легочная диссеминация сочеталась с инфильтрацией по ходу мелких бронхов с формированием рисунка по типу «деревя в почках». На выдохе с учетом измерения градиентов плотности легочной ткани обнаружены МСКТ-признаки «воздушных ловушек». При осмотре обращали внимание одышка в покое, отеки стоп, резкое снижение толерантности к физической нагрузке, при аускультации выслушивались сухие хрипы, сатурация составила 92%. У больной восстановлен синусовый ритм, симптоматически назначены ингаляторные бронхолитики с положительным эффектом. Варфарин отменен через неделю от начала приема по причине повышения международного нормализованного отношения (МНО), в течение месяца получала низкомолекулярные гепарины, в дальнейшем коагулологические показатели сохранялись в пределах целевых значений. При сцинтиграфии миокарда выявлены изменения в виде диффузного нарушения перфузии в области верхушки сердца с распространением на заднюю и боковую области миокарда левого желудочка без признаков коронарогенного поражения миокарда. Впервые при мониторировании биохимических и иммунологических показателей обнаружено снижение скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕР1 до 60 мл/мин, повышение активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов почек у больной обнаружены обеднение дистального кровотока, мозаичное снижение индекса резистентности на уровне дуговых артерий в обеих почках и междолевой артерии слева, что соответствовало

#### Сведения об авторах:

*Стрижаков Леонид Александрович* – проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

*Шоломова Виктория Игоревна* – ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; врач-пульмонолог, отделение пульмонологии и профпатологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; аспирант, каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

*Пономарев Андрей Борисович* – доцент, каф. патологической анатомии им. академика А.И. Струкова

*Моисеев Сергей Валентинович* – проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; проф., каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

*Бровко Михаил Юрьевич* – зав. отделением пульмонологии и профпатологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева УКБ №3

*Бондаренко Инна Борисовна* – ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

*Пономарева Любовь Андреевна* – студентка III курса лечебного факультета

*Фомин Виктор Викторович* – проф., зав. каф. факультетской терапии №1, член-корр. РАН

#### Контактная информация:

*Попова Елена Николаевна* – проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; тел.: 8-499-248-57-55; e-mail: ela12@yandex.ru

поражению почек при тромбофилии. При исследовании генов наследственных тромбофилий зарегистрировано гомозиготное носительство мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, что давало основания предполагать наличие наследственной тромбофилии. С другой стороны, изменения почечного кровотока в сочетании с изменениями в легких, нарастанием активности АПФ были аргументом в пользу саркоидного генеза кардиальных и нефрологических нарушений. Маркеры антифосфолипидного синдрома, системных заболеваний, включая антинуклеарный фактор, не обнаружены.

На основании сопоставления клинических, морфологических, компьютерно-томографических изменений подтвержден диагноз генерализованного саркоидоза легких с вовлечением сердца и почек. Для уточнения характера поражения сердца проведена коронарография с биопсией миокарда. При коронарографии выявлен сбалансированный тип кровообращения при отсутствии изменений в коронарных сосудах. При морфологическом исследовании миокарда обнаружены миоциты с участками очаговой деструкции и белковой дистрофии, периваскулярный склероз, саркоидных гранул не обнаружено. При иммуногистохимическом исследовании с CD34 в эндотелиальных клетках выраженных отклонений также не выявлено. Полученные результаты морфологического исследования могли косвенно указывать на саркоидную кардиомиопатию, и в первую очередь за счет периваскулярного фиброза. Данные обследования позволили диагностировать наличие саркоидоза в сочетании с генерализованной микроангиопатией и поражением миокарда, головного мозга, почек. Проведен курс лечения метипредом, циклофосфаном, включая сверхвысокие дозы (суммарно 750 мг и 1000 мг соответственно). В дальнейшем от высоких доз иммуносупрессивных препаратов решено воздержаться. Большая выписана с рекомендациями приема бисопролола 5 мг, кардикета 20 мг/сут, плаквенила 200 мг/сут, витамина Е 600 мг/сут, варфарина 5 мг/сут.

Общее состояние постепенно улучшилось, постоянно сохранялся синусовый ритм. Больная стала отмечать повышение толерантности к физической нагрузке, ежедневно совершала пешие прогулки, выполняла посильную домашнюю работу. При динамической оценке МСКТ-изображений отмечено нарастание легочного фиброза с формированием участков «сотового легкого», при этом размеры лимфатических узлов оставались прежними. Дистанция, пройденная во время теста 6-минутной ходьбы, составила 420 м при стабильном уровне сатурации ( $\text{SaO}_2$  – 95–97% против 92% на момент дебюта болезни), при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) и диффузионной способности легких – преобладание рестриктивных изменений, тогда как уровень DLco сохранялся в пределах допустимых. Данные общего анализа крови, активность АПФ, показатели коагулограммы оставались в пределах целевых значений. В дальнейшем продолжено активное амбулаторное наблюдение с контролем общеклинических и функциональных показателей.

Особенностью данного наблюдения прежде всего следует считать сочетание саркоидных изменений в легких с нарушениями ритма сердца. Хотя по данным биопсии сердца, проведенной для подтверждения предполагаемого саркоидного поражения миокарда, типичные гранулемы обнаружены не были, нельзя исключить развитие кардиомиопатии в рамках системного гранулематозного процесса. Так как сокращения миокарда не позволяют полноценно формироваться скоплению эпителиальных клеток, в сердце могут выявляться лишь очаги гиалиноза. В пользу саркоид-

ного происхождения нарушений ритма свидетельствуют наличие типичного активного саркоидного эпителиоидно-клеточного гранулематоза в легких (рис. 1, 2, см. на цветной вклейке), обнаруженного при торакоскопической биопсии, и хороший ответ на иммуносупрессивную терапию в виде нормализации сердечного ритма, одновременного повышения толерантности к физической нагрузке со снижением маркера активности саркоидоза – сывороточного уровня АПФ. При МСКТ легких констатирована активность воспаления и фиброза с элементами «сотового легкого», что дает основания предполагать прогрессирующий характер заболевания и последовательное вовлечение сердца в реакцию гранулематозного воспаления.

На системный характер поражения органов при саркоидозе в данном клиническом наблюдении указывают: кратковременный эпизод нарушений мозгового кровообращения, УЗДГ-признаки нарушений почечной гемодинамики, диффузные нарушения перфузии миокарда и периваскулярный фиброз миокарда по данным биопсии.

Можно предполагать, что воспаление в рамках саркоидоза способствовало реализации наследственной тромбофилии с развитием полиорганной тромботической микроангиопатии. Имеются убедительные доказательства того, что у больных с прогрессирующими вариантами саркоидоза легких чаще регистрируются легочная гипертензия и коагуляционные нарушения [15, 16]. Наблюдаемое при обострении саркоидоза легких увеличение содержания АПФ в крови объясняется активностью клеток, входящих в состав саркоидных гранул [4]. С другой стороны, корреляцию АПФ с поражением легких, тяжестью заболевания в целом, по данным различных авторов, нельзя считать высокодостоверным критерием генерализации заболевания [1, 4].

Клинические особенности сочетания саркоидоза органов дыхания с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, артериальной гипертензией) остаются малоизученными. Вопрос, относить ли экстрасистолию у больного с гиперлипидемией к проявлению саркоидозного коронарита или трактовать как неспецифическое коморбидное состояние при атеросклерозе с поражением коронарных артерий, остается открытым. Саркоидоз легких у больных с поражением коронарных артерий следует относить к неблагоприятным факторам, потенциально увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений, что демонстрирует представленное ниже клиническое наблюдение.

Больной Д., 42 года, при поступлении предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, общую слабость, повышенную утомляемость. Контакт с профессиональными вредностями, в том числе в прошлом, не имел. В возрасте 28–30 лет отмечался резкий прирост массы тела с 80 до 120 кг по причине нерационального питания. С 35 лет регистрировались повышенные значения артериального давления до 170 и 100 мм рт. ст., приступы учащенного сердцебиения. Начал соблюдать рекомендации по снижению массы тела и коррекции образа жизни. При диспансерном обследовании в мае 2011 г. в возрасте 36 лет у больного выявлены билатеральная внутригрудная лимфаденопатия и признаки диссеминированного легочного процесса. При амбулаторном обследовании данных за туберкулез не получено. На основании МСКТ легких, трансбронхиальной биопсии поставлен диагноз: «саркоидоз». Назначен метипред 16 мг/сут, который был отменен в феврале 2012 г. вследствие развития гипергликемии. В мае–июне 2012 г. больной перенес последовательно 2 инфаркта миокарда, в сентябре 2012 г. была проведена коронароангиография, выявившая гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Выполнено стентирование огибаю-

шей артерии и артерии тупого края (установлено 3 стента). В октябре 2012 г. – острый приступ подагрического артрита с повышением содержания мочевой кислоты в крови до 500 мкмоль/л, рентгенологически отмечалось прогрессирование интерстициальных изменений в легких. Больной госпитализирован в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, где высказано предположение о саркоидозе, подтвержденное в дальнейшем данными МСКТ органов грудной клетки и морфологического исследования ткани внутригрудного лимфатического узла, полученного при трансторакальной биопсии. Показатели клинического и биохимического анализов крови, мочевой экскреции кальция в пределах нормы. Назначены преднизолон (5 мг/сут), далагил с положительным эффектом; переносимость лечения была удовлетворительной. В течение последующего года самостоятельно прекратил прием далагила и преднизолона. Самочувствие оставалось удовлетворительным.

Через 4 года (летом 2016 г.) самочувствие ухудшилось, усилилась одышка, возникли приступы стенокардии, в том числе в ночное время; впервые отмечено увеличение печени и селезенки. На активность саркоидоза указывали результаты повторно выполненных МСКТ-исследований легких: множественные очаги саркоидного альвеолита (**рис. 3, см. на цветной вклейке**). Отмечались изменения лабораторных показателей: увеличение экскреции кальция с мочой дополнялось гиперурикозурией и умеренной гиперурикемией. Значительный рост сывороточной активности гамма-глутамилтранспептидазы наряду с гепатомегалией свидетельствовал в пользу саркоидного поражения печени. Развитие внелегочных проявлений саркоидоза, таким образом, совпадало с нарастанием активности заболевания, обосновываемым в первую очередь отрицательной динамикой изменений в легких и лабораторными признаками, особенно гиперкальциурией. Назначен преднизолон (10 мг/сут) в сочетании с далагилом, в результате чего уменьшилась одышка, сывороточная активность гамма-глутамилтранспептидазы существенно снизилась, уровень кальция в моче нормализовался. На амбулаторном этапе больной самостоятельно отменил преднизолон в связи с появлением признаков синдрома Иценко–Кушинга. В течение последующих двух лет дважды перенес почечную колику, лечение проводилось амбулаторно, не обследовался.

В сентябре 2016 г. больной госпитализирован в клинику с жалобами на одышку, резко увеличившуюся слабость, сердцебиение. Впервые отметил сухость глаз, слизистой оболочки рта. При МСКТ легких выявлены множественные участки «матового стекла», чередовавшиеся с участками фиброза, дополнялись значительным увеличением внутригрудных лимфатических узлов (максимально до 22 мм). Саркоидное поражение печени, проявлявшееся преимущественно нарастанием сывороточной активности гамма-глутамилтранспептидазы, сочеталось с очевидными параклиническими маркерами активности – гиперкальциурией, гиперурикозурией и гиперурикемией.

На ЭКГ зарегистрированы желудочковые экстрасистолы, увеличение продолжительности сегмента PQ, позволившие обсуждать саркоидное поражение сердца, в пользу которого свидетельствовали результаты скинтиграфии миокарда с изотопом технеция – визуализировались неравномерное распределение, множественные полиморфные участки гипоаккумуляции радиофармпрепарата в заднебоковой области и задней стенке левого желудочка. Активность саркоидоза, подтверждавшаяся разнообразными клинико-лабораторными маркерами, в том числе сухостью

слизистых оболочек, гиперкальциурией, гиперурикозурией, гиперурикемией, распространенным легочным поражением с очевидной внутригрудной лимфаденопатией, нарастанием активности существующих (саркоидный гепатит с синдромом холестаза) и появлением новых (поражение сердца – саркоидная инфильтрация миокарда с желудочковыми экстрасистолами) внелегочных проявлений, стала аргументом в пользу применения преднизолона в сверхвысоких дозах (3 сеанса пульс-терапии по 500 мг) с последующим назначением его перорально в дозе 25 мг/сут. С целью предупреждения нарушений сердечного ритма назначен биспролол (10 мг/сут), для уменьшения активности ферментов холестаза – урсодезоксихолевая кислота. Больной выписан под амбулаторное наблюдение с рекомендациями продолжать проводимую терапию. Через 3 мес при повторном обследовании констатирована положительная динамика клинических и лабораторных показателей, значительно уменьшилась выраженность одышки. При МСКТ выявлена убедительная положительная динамика легочного процесса – площадь и количество очагов активного альвеолита в виде симптома матового стекла сократились, уменьшились внутригрудные лимфатические узлы. Сывороточная активность гамма-глутамилтранспептидазы снизилась более чем в 2 раза, экскреция кальция с мочой нормализовалась. Продолжено активное наблюдение за больным, планируются повторные исследования АПФ, мониторингирование ЭКГ.

Данное клиническое наблюдение подтверждает широкий спектр внелегочных проявлений саркоидоза, часть из которых, например прогрессирующее поражение сердца, может превосходить по прогностическому значению изменения в легких. Кроме того, может наблюдаться взаимоотношение саркоидного гранулематозного воспаления и атеросклероза коронарных артерий. Нагрузочные ЭКГ-тесты, холтеровское мониторирование не позволяют достоверно дифференцировать ИБС и специфическое поражение миокарда [15, 17]. Для диагностики саркоидоза все чаще используют сравнительно новый в современной клинической практике метод позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), безусловно, имеющий важные перспективы при диагностике новых внелегочных локализаций. По данным различных авторов, повышенное накопление изотопа  $^{13}\text{N-NH}$  (3) и 2-дезоксид-2-[фтор-18]-фторо-D-глюкоза ( $^{18}\text{-FDG}$ ) в миокарде определяется у большинства пациентов с диагностированным саркоидозом легких и подозрением на саркоидную кардиомиопатию [16]. Также имеются данные о накоплении изотопа при саркоидозе при исследовании почек и головного мозга. Вместе с тем выявление активных очагов при саркоидозе требует обязательного исключения опухоли из-за высокой интенсивности накопления изотопа в клетках гранулем [1, 4, 18]. У представленного пациента с учетом раннего дебюта ИБС с развитием инфаркта миокарда нельзя исключить вклад системного саркоидного воспаления в поражение коронарных артерий [19], воспроизводящего коронарит при аутоиммунных заболеваниях [20].

В течение последних 15–20 лет в ряде исследований доказана большая частота атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями [20, 21]. При хронической активации иммунного ответа, например при васкулитах с участием антител к цитоплазме нейтрофилов, местно в стенке сосудов создаются условия для гиперпродукции провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных медиаторов [22, 23]. В результате запускаются реакции ангиогенеза, увеличивается число субпопуляций клеток с низкой активностью NO-синтазы,

повышается продукция медиаторов инициального повреждения, коагуляция и фиброгенеза (фактор некроза опухоли- $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ , эндотелий-зависимый сосудистый фактор роста, трансформирующий фактор роста, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 – MCP-1 и т.д.). Ремоделирование сосудистого русла с участием эндотелия и тромбоцитов формирует основу атеротромбоза: дисфункция эндотелия, синтез эндотелием и иммунокомпетентными клетками «проатерогенных» и «прокоагулянтных» медиаторов, модификация липидов и отложение их атерогенных фракций в сосудистой стенке [24, 25]. Многие иммунологические маркеры атеросклероза – белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, клеточные молекулы адгезии – отражают течение хронического воспалительного процесса и одновременно являются предикторами атеротромботических осложнений [19, 26].

При саркоидозе и других интерстициальных болезнях легких описанные закономерности представлены с участием реакций, связанных с нарушением продукции не только АПФ, но и натрийуретических пептидов и эндотелина-1. Показано, что достоверный рост плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида при интерстициальных болезнях легких наблюдается по мере регистрируемого с помощью трансторакальной эхокардиографии нарастания систолического давления в легочной артерии и снижения толерантности к физическим нагрузкам. Сокращение дистанции, оцениваемой в пробе с 6-минутной ходьбой, а также расширение ствола легочной артерии происходит параллельно с приростом эхокардиографических признаков ремоделирования правого желудочка и нарастанием плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида и эндотелина-1 [27].

При изучении другого медиатора ангиогенеза – эндотелий-зависимого фактора роста при идиопатическом легочном фиброзе, а также при легочном фиброзе, развивающемся при системной склеродермии, прослеживаются другие закономерности. В отличие от эндотелина-1 и натрийуретических пептидов у больных на стадии «сотового легкого» происходило параллельное снижение толерантности к физической нагрузке и уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в крови. При этом местно в ткани легких при проведении иммуногистохимических реакций зарегистрирована избыточная его продукция. Одновременно у этих пациентов нарастали коагулологические нарушения, эхокардиографические признаки ремоделирования миокарда, что значительно увеличивало сердечно-сосудистый риск. У больных генерализованным саркоидозом и подозрением на саркоидоз сердца чаще выявлялся васкулит, а также определяются колебания VEGF в стадии активности иммунного воспаления [27–29].

Диагностика внелегочных проявлений саркоидоза основана в первую очередь на тщательной оценке динамики клинических проявлений заболевания и маркеров его активности. Системные проявления саркоидоза с участием вазоактивных медиаторов даже при отсутствии прямых гистологических доказательств саркоидного поражения дают основания для более высокой оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. Вероятность кардиомиопатии определяется системным ремоделированием сосудов, что обосновывает назначение новых методов патогенетической терапии, контролирующих ангиогенез и профиброгенную активность эндотелия. Опыт наблюдения за больными саркоидозом легких и поражением сердца может стать полезным для уточнения механизмов прогрессирования саркоидоза как системного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Саркоидоз. Клинические рекомендации под ред. Мухина Н.А. М.: Издательство ИмаПресс, 2009. [Mukhin NA eds. Sarkoidoz. Klinicheskie rekomendatsii. M.: ImaPress, 2009. (In Russ.)]
2. Silverman K, Hutchins G and Bulkley B. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58(6):1204-1211. <https://doi.org/10.1161/01.cir.58.6.1204>
3. Rizzato G. Extrapulmonary presentation of sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2001;7(5):295-297. <https://doi.org/10.1097/00063198-200109000-00008>
4. Drent M, Costabel U. Sarcoidosis. *European Respiratory Society Journals Ltd*, 2005:341. <https://doi.org/10.1183/1025448x.erm3205>
5. Segura AM, Radovancevic R, Demirozu ZT, Frazier OH, Buja LM. Granulomatous myocarditis in severe heart failure patients undergoing implantation of a left ventricular assist device. *Cardiovascular Pathology*. 2014;23(1):17-20. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2013.06.005>
6. Моисеев С.В., Стрижаков Л.А., Диттерле В.Е., Семенкова Е.Н., Новиков П.И., Кузнецова Е.И. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов системными васкулитами. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011;3:30-34. [Moiseev SV, Strizhakov LA, Ditterle VE, Semenкова EN, Novikov PI, Kuznetsova EI. Cardiovascular diseases in patients with systemic vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011;3:30-34. (In Russ.)]
7. Лебедева М., Попова Е., Пономарев А., Кирдаков Д., Фомин В. Внелегочные проявления саркоидоза. *Врач*. 2011;3:43-45. [Lebedeva M, Popova E, Ponomarev A, Kirdakov D, Fomin V. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Vrach*. 2011;3:43-45. (In Russ.)]
8. Попова Е.Н., Пономарев А.Б., Пальцева Е.М., Лебедева М.В., Казина Е.А., Попова И.А. Роль молекул ангиогенеза при интерстициальных болезнях легких. *Молекулярная медицина*. 2015;5:52-57. [Popova EN, Ponomarev AB, Pal'tseva EM, Lebedeva MV, Kazina EA, Popova IA. Role of molecules of angiogenesis in interstitial lung diseases. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015;5:52-57. (In Russ.)]
9. Ponce C, Gujral J. Renal Failure and Hypercalcemia as Initial Manifestations of Extrapulmonary Sarcoidosis. *Southern Medical Journal*. 2004;97(6):590-592. <https://doi.org/10.1097/00007611-200406000-00016>
10. Agrawal V, Crisi G, D'Agati V, Freda B. Renal Sarcoidosis Presenting as Acute Kidney Injury With Granulomatous Interstitial Nephritis and Vasculitis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(2):303-308. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.09.025>
11. Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23:108.
12. Шоломова В.И., Сагинова Е.А., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бровка М.Ю., Французевич Л., Краснова Т.Н., Лебедева М.В., Краева В.В., Мухин Н.А. Дисфункция почек у больных с саркоидозом с избыточной массой тела. *Нефрология*. 2017;21(2):41-47. [Sholomova V.I., Saginova E.A., Balatskii A.V., Samohodskaya L.M., Brovko M.Y., Frantcuzevich L., Krasnova T.N., Lebedeva M.V., Kraeva V.V., Mulin N.A. Renal dysfunction in patients with sarcoidosis with overweight. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(2):41-47. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-2-41-47>
13. Schuller J, Olson M, Zipse M, et al. Electrocardiographic Characteristics in Patients With Pulmonary Sarcoidosis Indicating Cardiac Involvement. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(11):1243-1248. <https://doi.org/10.1111/j.15408167.2011.02099.x>
14. Yasutake H, Seino Y, Kashiwagi M, Honma H, Matsuzaki T, Takano T. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter. *International Journal of Cardiology*. 2005;102(2):259-268. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.028>
15. Sawahata M, Sugiyama Y, Nakamura Y, et al. Age-related and historical changes in the clinical characteristics of sarcoidosis in Japan. *Respiratory Medicine*. 2015;109(2):272-278. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.012>

16. Koiwa H, Tsujino I, Ohira H, Yoshinaga K, Otsuka N, Nishimura M. Imaging of Cardiac Sarcoid Lesions Using Fasting Cardiac 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: An Autopsy Case. *Circulation*. 2010;122(5):535-536. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.952184>
17. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative Evaluation of Serum Markers in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*. 2010;137(6):1391-1397. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1975>
18. Japan Society of Sarcoidosis and Granulomatous Disorders. Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis. *Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disord*. 2007;27:89-102.
19. Turesson C. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:605-614. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s2453>
20. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Семенкова Е.Н., Кузнецова Е.И. Сердечно-сосудистые осложнения и дисфункция эндотелия при системных васкулитах. *Терапевтический архив*. 2012;5:31-35. [Strizhakov LA, Moiseev SV, Semenkova EN, Kuznetsova EI. Cardiovascular complications and endothelial dysfunction in primary vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;5:31-35. (In Russ.)]
21. Salisbury EM, McLaren JS, Jayne DRW, Luqmani RA. Incidence of non-fatal clinical coronary events in primary ANCA-associated systemic vasculitis (aasv). *Rheumatology*. 2003;42:135-135.
22. van Leuven S, Franssen R, Kastelein J, Levi M, Stroes E, Tak P. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*. 2008;47(1):3-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem202>
23. Faurischou M, Mellemkjaer L, Sorensen I, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(4):1187-1192. <https://doi.org/10.1002/art.24386>
24. Кузнецова Е.И., Моисеев С.В., Новиков П.И., Стрижаков Л.А., Макаров Е.А., Троицкая Е.А., Щербаклова В.Д. Субклинический атеросклероз у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;4(22):36-41. [Kuznetsova EI, Moiseev SV, Novikov PI, Strizhakov LA, Makarov EA, Troitskaya EA, Shcherbakova VD. Subklinicheskii ateroskleroz u bol'nykh granulematozom s poliangiitom (Vegenera). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2013;4(22):36-41. (In Russ.)]
25. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2008;11(10):128-135. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Aterotromboz pri autoimmunnykh zabolevaniyakh: sovremennoe sostoyanie problemy. *Consilium Medicum*. 2008;11(10):128-135. (In Russ.)]
26. Kaplan M. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(4):208-217. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.29>
27. Кузнецова А.В., Фомин В.В., Попова И.А., Попова Е.Н. Натрийуретические пептиды в диагностике легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2009;9:72-78. [Kuznetsova AV, Fomin VV, Popova IA, Popova EN. Natriuretic peptides in diagnosis of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;9:72-78. (In Russ.)]
28. Попова И.А., Кузнецова А.В., Попова Е.Н., Фомин В.В. Ангиогенез и коагуляция в развитии лёгочной гипертензии при саркоидозе. Тезисы V Конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины». *Вестник РАМН*. 2008;6:346. [Popova IA, Kuznetsova AV, Popova EN, Fomin VV. Angiogeneenez i koagulyatsiya v razvitiy legochnoi gipertenzii pri sarkoidoze. Tezisy V Konferentsii molodykh uchenykh Rossii s mezhdunarodnym uchastiem «Fundamental'nye nauki i progress klinicheskoi meditsiny». *Vestnik RAMN*. 2008;6:346. (In Russ.)]
29. Abraham T, Wu G, Vastey F, Rapp J, Saad N, Balmir E. Role of Combination Therapy in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Pharmacotherapy*. 2010;30(4):390-404. <https://doi.org/10.1592/phco.30.4.390>

Поступила 12.06.2017