

Саркоїдоз органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

О.Д. Ніколаєва¹, Г.Л. Гуменюк^{1, 2}

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна
2. ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

МЕТА. Визначити клінічні, рентгенологічні особливості й ефективність лікування саркоїдозу органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. ВІЛ-інфіковані пацієнти (6 жінок, 10 чоловіків, середній вік – 43,5 року, діапазон – 25-62 роки) з уперше виявленим саркоїдозом органів дихання спостерігалися в період 2006-2022 років. Було розглянуто рівні CD4⁺ клітин, ознаки та симптоми хвороби, залежність розвитку саркоїдозу від терміну призначення антиретровірусної терапії. У ході рентгенографії та комп'ютерної томографії (КТ) було оцінено такі критерії: лімфаденопатія, легеневі вузлики, фокальні консолідації, ретикулярні або зернисті зміни, симптом «матового скла», кісти або фіброз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Середній інтервал між двома діагнозами становив 1 рік. Рівень CD4⁺ клітин – 424/мкл (діапазон – 34-680 клітин/мкл). Усі пацієнти мали легеневі ознаки або симптоми при встановленні діагнозу саркоїдозу. Рентгенографія показала лімфаденопатію, легеневі вузлики, фокальні консолідації, ретикулярні зміни, симптом «матового скла», кісти. КТ показала лімфаденопатію, вузлики, потовщення міжчасточкових перетинок, фокальні консолідації, ретикулярні помутніння, симптом «матового скла» та кісти. Усі пацієнти отримали курс лікування, в основі якого були кортикостероїди. Результат лікування оцінено як позитивний. Рецидивів захворювання не виявлено.

ВИСНОВКИ. Рентгенологічні та клінічні особливості вперше виявленого саркоїдозу органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів аналогічні таким у пацієнтів без ВІЛ-інфекції. Рівень CD4⁺ у більшості пацієнтів був >200 клітин/мкл. Розвиток саркоїдозу залежить від збереження або відновлення рівня CD4⁺ лімфоцитів, і здебільшого він перевищує 200 клітин/мкл. Лікування з використанням кортикостероїдів сприяє одужанню.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ВІЛ-інфекція, саркоїдоз органів дихання, клінічні та рентгенологічні ознаки.

Pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients

O.D. Nikolaieva¹, G.L. Gumeniuk^{1, 2}

1. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
2. SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

OBJECTIVE. To determine the clinical, X-ray examination features in the newly detected sarcoidosis in HIV-infected patients.

MATERIALS AND METHODS. HIV-infected patients (6 women, 10 men, middle age – 43.5, range – 25-62 years) with the newly detected sarcoidosis had been observed during 2006-2022 years. The level of CD4⁺ cells, signs or symptoms of disease, dependence of development of sarcoidosis on the terms of setting of antiretroviral therapy were considered. The following criteria were evaluated during X-ray examination and computer tomography (CT): lymphadenopathy, pulmonary knots, focal consolidations, reticular or grainy changes, symptom of ground glass, cysts or fibrosis.

RESULTS AND DISCUSSION. A middle interval between two diagnoses was 1 year. A level of CD4⁺ cells was 424/μl (range – 34-680 cells/μl). All patients had pulmonary signs or symptoms at diagnosis giving of sarcoidosis. X-ray examination showed a lymphadenopathy, pulmonary knots, focal consolidations, reticular changes, symptom of ground glass, cysts. CT showed a lymphadenopathy, knots, bulge of intersegments partitions, focal consolidations, reticular dimnesses, symptom of ground glass and cysts. All patients received a course of treatment based on corticosteroids. The result of the treatment was assessed as positive. No relapses of the disease were found.

CONCLUSIONS. The X-ray and clinical features in the newly detected pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients are analogical to those in patients without HIV-infection. A level of CD4⁺ cells in most patients was >200/μl. Development of sarcoidosis depends from conservation or updating of level of CD4⁺ of lymph cells, and mostly it exceeds 200 cells/μl. A treatment with corticosteroids promotes recovery.

KEY WORDS: HIV-infection, pulmonary sarcoidosis, X-ray and clinical features.

Вступ

Саркоїдоз – мультисистемне захворювання невідомої природи, що характеризується утворенням в уражених органах неказеозних епітеліоїдноклітинних гранулом [1]. Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз у всьому світі, в тому числі в Україні [2, 3].

Зазвичай саркоїдоз уражає людей молодого та середнього віку й часто проявляється двобічною лімфаденопатією коренів легень, дисемінацією паренхіми легень, ураженням очей і шкіри. Також можуть бути залучені печінка, селезінка, інші групи лімфатичних вузлів, слинні залози, серце, нервова система, м'язи, кістки й інші органи.

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань. Саркоїдні гранульоми являють собою скупчення активованих клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також розвиваються в умовах запалення гігантських багатоядерних клітин, епітеліоїдних клітин і лімфоцитів [1-4].

Концепція того, що CD4⁺ лімфоцити відіграють важливу роль у патогенезі саркоїдозу, породжена спостереженнями, згідно з якими пацієнти із саркоїдозом мають інтенсивне накопичення CD4⁺ лімфоцитів на ділянках грануломатозного запалення [1, 2, 6]. Утворення гранулом супроводжується специфічною Т-клітинною відповіддю. Відносний дефіцит CD4⁺ лімфоцитів може протидіяти формуванню саркоїдних гранулом, оскільки вони відіграють центральну роль у цьому процесі. Основна структурна одиниця саркоїдної гранульоми – макрофаг. Невідомий антиген активує проліферацію лімфоцита – Т-хелпера 1 типу (Th1), який секретує цитокіни (інтерферон- γ , інтерлейкін-2), стимулює трансформацію макрофагів і моноцитів в епітеліоїдні та багатоядерні гігантські клітини [1, 2, 6].

Уперше виявлений саркоїдоз органів дихання рідко відзначається у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Про поєднання ВІЛ-інфекції та саркоїдозу повідомляється рідко, оскільки вважається, що відносний дефіцит CD4⁺ лімфоцитів може протидіяти розвитку саркоїдозу, адже ці клітини відіграють центральну роль у формуванні гранульоми [5-7].

У нашій клінічній практиці ми зіткнулися з кількома ВІЛ-інфікованими пацієнтами, в яких розвинувся саркоїдоз [8].

Мета дослідження полягала в тому, щоб визначити особливості клінічного та рентгенологічного перебігу захворювання в пацієнтів з уперше виявленим саркоїдозом органів дихання, залежність розвитку саркоїдозу від рівня CD4⁺ у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, оцінити ефективність лікування саркоїдозу в поєднанні з ВІЛ-інфекцією.

Матеріали та методи

Ми проаналізували дані клінічного спостереження за 16 пацієнтами із саркоїдозом органів дихання, діагностованого одночасно або слідом за ВІЛ-інфекцією в період 2006-2022 років у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Пацієнтів включали в дослідження, якщо діагноз саркоїдозу було встановлено в межах 1 місяця до або після діагностування ВІЛ-інфекції та якщо були доступні рентгенологічні та клінічні дані.

Наводимо дані 16 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які спостерігалися в клініці з уперше виявленим саркоїдозом органів дихання: 6 жінок, 10 чоловіків, середній вік – 43,5 року, діапазон – 25-62 роки.

Проаналізовано такі дані, отримані в пацієнтів: часовий інтервал між діагнозами ВІЛ і саркоїдозу, клінічні та рентгенологічні ознаки, рівень CD4⁺ клітин, супутні захворювання, перебіг захворювання, призначення антиретровірусної терапії, ефективність лікування.

Рентгенографія органів грудної порожнини виконувалася за 6 тижнів до встановлення діагнозу в кожного пацієнта з метою оцінки лімфаденопатії, фокальних паренхіматозних консолидацій, ретикулярних і зернистих змін, кіст або порожнин, фіброзу та розміру легеневиких вузликів.

Діагноз саркоїдозу було верифіковано методом комп'ютерної томографії високої роздільної здатності (КТВР). Нині КТ за результатом морфологічної діагностики патологічних змін у легенях успішно конкурує з патогістологічними методами. У зв'язку з цим значно зручніше й показання до проведення біопсії легень та медіастинальних лімфовузлів за багатьох інтерстиціальних захворювань легень.

КТ-семіотика саркоїдозу органів дихання в досліджуваних пацієнтів включала високоспецифічні симптоми, як-от двобічна прикоренева лімфаденопатія, типова медіастинальна лімфаденопатія – збільшення нижніх паратрахеальних лімфатичних вузлів справа, субкарінальних і аорто-пульмональних; ретикуло-вузликовий патерн, перилімфатичний розподіл вузликів (уздовж бронхосудинних пучків, субплеврально, в міжчасточкових перетинках), ураження паренхіми переважно у верхній і середній зонах.

Із числа класичних ознак КТВР найчастіше спостерігаються двобічна прикоренева лімфаденопатія та ретикуло-вузликовий патерн змін. Загалом класичні ознаки в різному поєднанні наявні та дають змогу встановити діагноз саркоїдозу в 97,2 % хворих. Частота нетипових ознак коливається від 0,7 % (однобічна прикоренева лімфаденопатія) до 36,5 % (cluster-симптом). Нетипові ознаки в більшості випадків поєднуються з класичними змінами, і лише в поодиноких пацієнтів нетипові КТ-симптоми є єдиним проявом захворювання та потребують верифікації діагнозу за допомогою трансbronхіальної чи хірургічної біопсії легень [3].

Результати та їх обговорення

Під час діагностування саркоїдозу органів дихання пацієнти мали ≥ 1 легеневику ознаку або симптом: задишка (n=2), кашель (n=10), біль у грудях (n=1). Один із цих пацієнтів також мав позалегенові ознаки або симптоми: збільшення привушних залоз, периферичних лімфатичних вузлів. Жодних додаткових симптомів у хворих не було. Перебіг саркоїдозу у ВІЛ-інфікованих не мав відмінностей від такого в пацієнтів без ВІЛ-інфекції.

У 2 пацієнтів було проведено біопсію периферичного лімфатичного вузла, котра показала неказеозні гранульоми, сумісні з діагнозом саркоїдозу, з негативним забарвленням для кислотостійких організмів і грибів.

Середній інтервал між діагнозами ВІЛ-інфекції та саркоїдозу становив 1 рік (від 1 дня до 1,5 року). У 8 пацієнтів діагноз саркоїдозу було встановлено протягом 1 місяця при обстеженні з приводу діагностованої ВІЛ-інфекції. Середній рівень CD4⁺ клітин дорівнював 424/мкл (діапазон – 34-680 клітин/мкл).

У 2 пацієнтів саркоїдоз розвинувся після початку антиретровірусної терапії та часткового відновлення імунної системи через 2 роки після діагностування ВІЛ-інфекції. У цих пацієнтів індекс CD4⁺ становив 516 і 680 клітин/мкл.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Рентгенографічні результати: в 10 пацієнтів відзначали розширення середостіння за рахунок внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, в 11 – легеневі вузлики, у 2 – фокальні консолідації, в 5 – ретикулярні помутніння, 1 пацієнт мав значний фіброз.

Зміни на КТВР: у 10 пацієнтів – внутрішньогрудні лімфатичні вузли та в 4 – середостіння, в 15 – вузлики (в усіх перибронховаскулярні та субплевральні), в 4 – потовщення міжчасточкових перетинок, у 5 – фокальні помутніння, у 3 – лінійні помутніння, у 2 – симптом «матового скла», в 1 – значні фіброзні зміни. Жодного зв'язку між рентгенологічними особливостями саркоїдозу й індексом CD4⁺ клітин знайдено не було.

В 1 хворого діагностовано I стадію саркоїдозу, в 14 – II та ще в 1 – III. Лікування проводилося хворим із II та III стадіями саркоїдозу. За хворим із I стадією спостерігали та протягом року поступово відзначали зменшення лімфатичних вузлів середостіння.

У 2014 році розроблено Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014), в якому містяться принципово нові підходи до лікування хворих [4].

Пацієнти з II та III стадіями саркоїдозу отримували метилпреднізолон із позитивним результатом лікування. Усім хворим було призначено лікування ВІЛ-інфекції згідно з протоколом антиретровірусної терапії (TDF/FTC/DTG, AZT/3TC/DTG, ABC/3TC/LPV/r) [5]. Переносимість лікування була задовільною. Усі 15 хворих закінчили лікування

з позитивним результатом – зменшення лімфатичних вузлів і розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін у легенях. Лише в 1 хворого з III стадією саркоїдозу сформувалися значні фіброзні зміни.

Отримані дані мають значення для проведення диференційної діагностики. Варто приділяти увагу рівню CD4⁺ і наявності інтоксикаційного синдрому, який частіше вказує на туберкульозну або іншу інфекцію. Насамперед потрібно виключати специфічний процес і мікотичне ураження лімфатичних вузлів. Низький рівень CD4⁺, лихоманка, пітливість, зниження маси тіла потребують виключення інфекційного ураження лімфатичних вузлів і легень. Тільки у 2 пацієнтів основним методом диференційної діагностики була біопсія лімфатичного вузла з використанням не лише традиційного гістологічного дослідження, а й забарвлення гістологічних препаратів за методом Ціля – Нільсена на присутність мікобактеріальної інфекції (туберкульоз або мікобактеріоз) і забарвлення за Гоморі для виключення мікотичного ураження.

Висновки

1. Рентгенологічні та клінічні особливості вперше виявленого саркоїдозу органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів аналогічні таким у пацієнтів без ВІЛ-інфекції.
2. Рівень CD4⁺ у більшості пацієнтів був >200 клітин/мкл. Розвиток саркоїдозу залежить від збереження або відновлення рівня CD4⁺ лімфоцитів, і здебільшого він перевищує 200 клітин/мкл.
3. Лікування з використанням кортикостероїдів сприяє одужанню.

Література

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736-55. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
2. Гаврисюк В.К., Гуменюк Г.Л., Меренкова Є.О. та ін. Діагностика саркоїдозу органів дихання: методичний посібник. – Київ, 2014. – 30 с.
3. Саркоїдоз органів дихання / Под ред. В.К. Гаврисюка. – Київ, 2015. – 192 с.
4. Наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз». – Київ, 2014. – 42 с.
5. Наказ МОЗ України № 2092 від 16.11.2022 р. «Стандарти медичної допомоги «ВІЛ-інфекція». – Київ, 2022. – 110 с.
6. Gerke A.K., Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2008; 29 (3): 379-90, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.
7. Haramati L.B., Lee G., Singh A., Molina P.L., White C.S. Newly diagnosed pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients. *Radiology.* 2001; 218 (1): 242-6. doi: 10.1148/radiology.218.1.r01ja25242.
8. Ніколаєва О.Д. Вперше виявлений саркоїдоз органів дихання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2019; 1(36): 52-55.

References

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736-55. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
2. Gavrysiuk V.K., Gumeniuk G.L., Merenkova Ye.O. ta in. Diagnostyka sarkoidozu organiv dyhannia: metodychnyi posibnyk [Diagnosis of sarcoidosis of respiratory organs: methodical manual]. Kyiv, 2014. 30 p.
3. Sarkoidoz organov dykhaniya [Pulmonary sarcoidosis]. Pod red. V.K. Gavrysiuka. Kyiv, 2015. 192 p.
4. Nakaz MOZ Ukrainy № 634 vid 08.09.2014 r. "Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vyokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Sarkoidoz" [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Sarcoidosis"]. Kyiv, 2014. 42 p.
5. Nakaz MOZ Ukrainy № 2092 vid 16.11.2022 r. "Standarty medychnoi dopomohy "VIL-infektsiya" [Standards of medical care for HIV infection]. Kyiv, 2022. 110 p.
6. Gerke A.K., Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2008; 29 (3): 379-90, vii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.014.
7. Haramati L.B., Lee G., Singh A., Molina P.L., White C.S. Newly diagnosed pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients. *Radiology.* 2001; 218 (1): 242-6. doi: 10.1148/radiology.218.1.r01ja25242.
8. Nykolaeva O.D. The newly detected pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection.* 2019; 1(36): 52-55.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTORS

Ніколаєва Ольга Дмитрівна

Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5130-2787

Гуменюк Галина Львівна

Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Nikolaieva Olha Dmytrivna

Assistant of Professor, Phthiology and Pulmonology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5130-2787

Gumeniuk Galyna Lvivna

Professor of the Phthiology and Pulmonology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Senior Researcher of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases, SI "National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Ніколаєва Ольга Дмитрівна

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

E-mail: demenikos@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2023-2-36-39