

Особенности ведения гематологических больных ВИЧ инфекцией

Проф. А.В ПИВНИК

Хабаровск



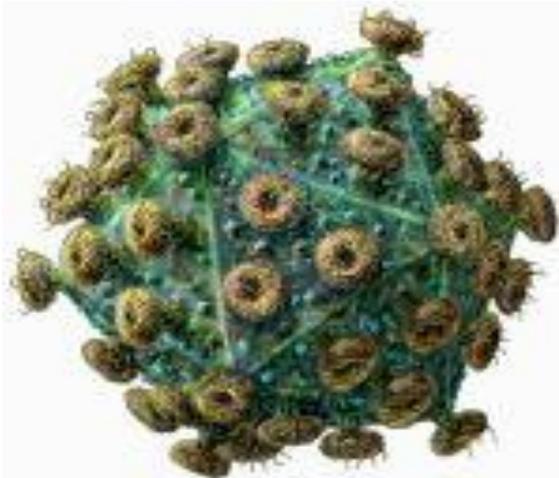
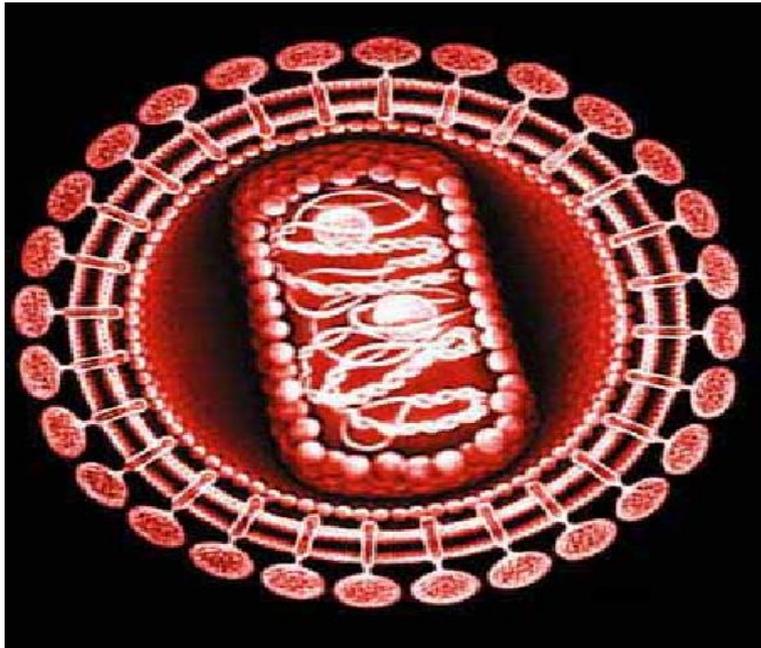
Лия Давыдовна Гриншпун – инициатор темы гематологические проблемы у больных ВИЧ-инфекцией
(1924 – 2012 гг.)

- ВИЧ (HIV) – РНК-содержащий вирус иммунодефицита человека, поражающий лимфоциты, макрофаги и нейроны.
- СПИД (AIDS) – синдром приобретенного иммунодефицита, или стадия вторичных заболеваний – комплекс известных заболеваний, возникающих в условиях жесткого Т-CD4+ алимфоцитоза, вызванного ВИЧ.

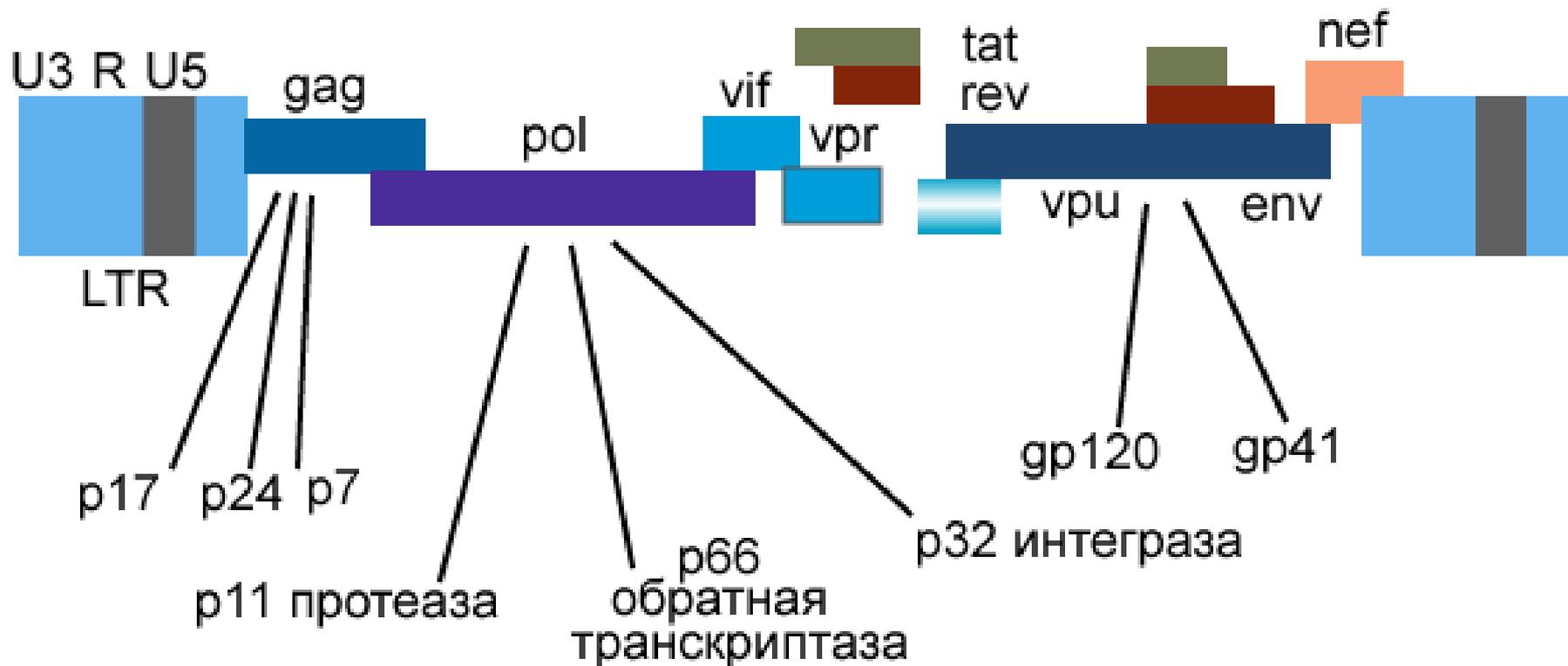
Консультация больного ВИЧ-инфекцией с любой соматической патологией начинается с характеристики ВИЧ-инфекции (количество CD4+ клеток и вирусная нагрузка)!

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)

Семейство **Retriviridae**
подсемейство **Lentivirus**

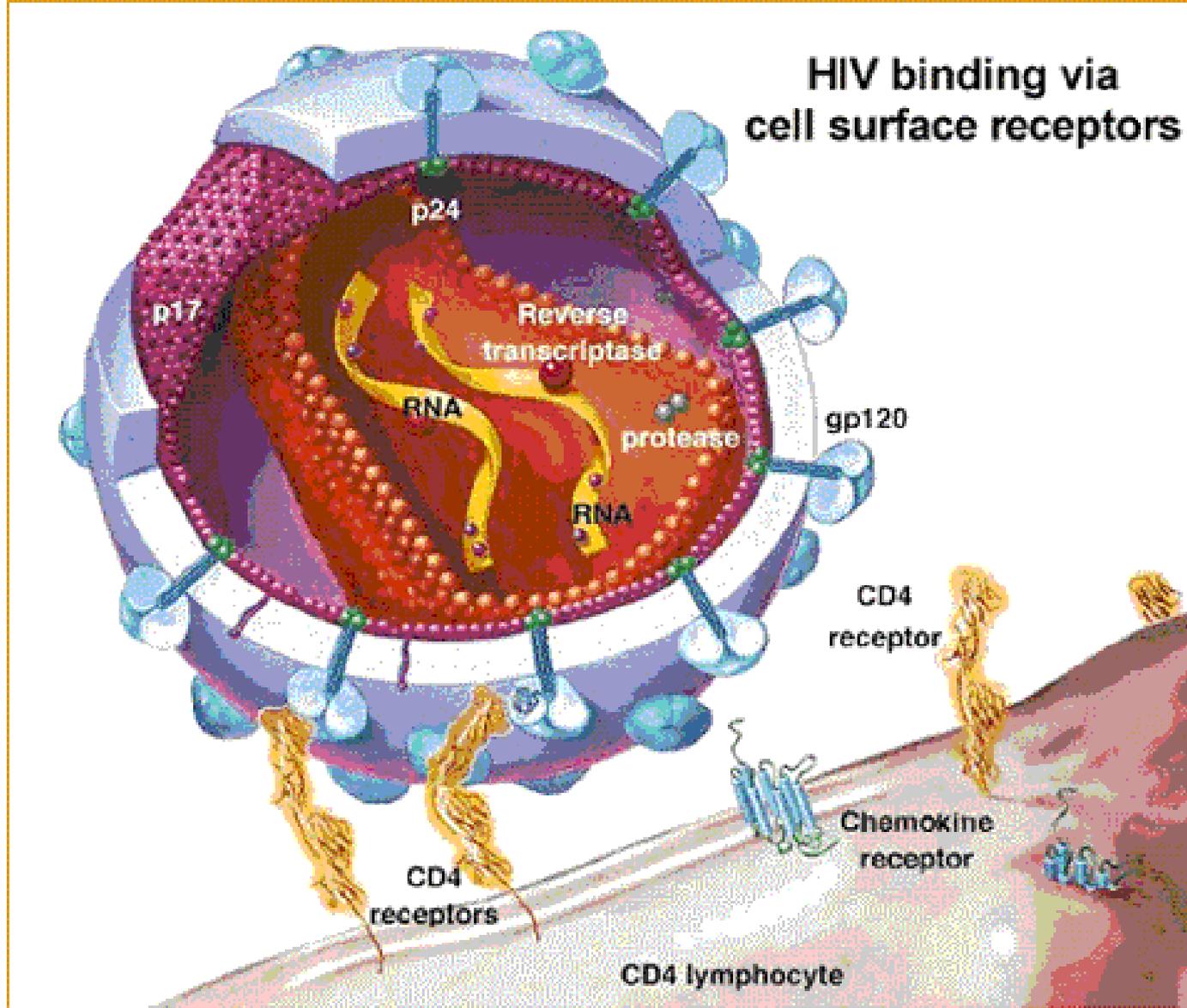


Геном ВИЧ-1



HIV Sequence Compendium 2008

Los Alamos HIV Sequence Database and
Analysis Staff



Адгезия ВИЧ к поверхностным клеточным рецепторам

Определение генетических полиморфизмов CCR5-Δ32 и CCR2-64I у доноров и ВИЧ-1 инфицированных пациентов.

О.А.Глинщикова¹, И.С.Февралева¹, Т.В.Макарик¹, А.В.Пивник², А.Б.Судариков¹.

¹Гематологический Научный Центр Минздрава РФ ²Московский клинический научно-практический центр ДЗ

г.Москва

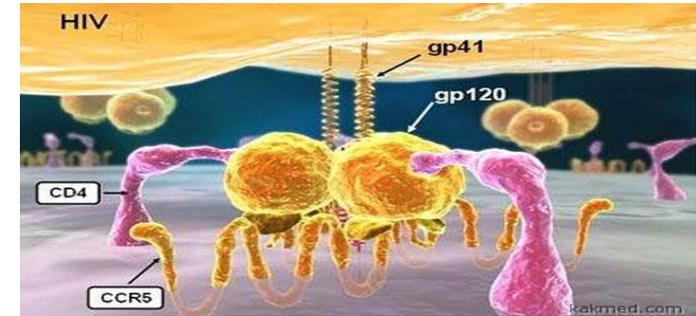


Рис.1 Взаимодействие гликопротеинов оболочки HIV-1 с рецептором CD4 и хемокиновым рецептором CCR5 клетки.

Введение

Полиморфизмы генов, кодирующих хемокиновые рецепторы CCR5 и CCR2, которые являются корецепторами для вируса ВИЧ-1, могут влиять на вероятность заражения и течение ВИЧ инфекции. Проникновение ВИЧ-1 в клетку начинается со взаимодействия гликопротеина gp120 оболочки вируса с клеточным рецептором CD4 и корецептором (рис.1).(1) Гомозиготная мутация CCR5-Δ32, при которой на поверхности клеток отсутствует функциональный белок CCR5, полностью препятствует проникновению вируса в клетки хозяина. (2) По сравнению с носителями нормального генотипа у пациентов с гетерозиготной мутацией CCR5-Δ32 медленнее развиваются симптомы СПИДа, меньше вирусная нагрузка, медленнее снижается количество CD4+Т-клеток.(3) В отношении других полиморфизмов генов (CCR5-59029, CCR2-64I, SDF1-3'A и др.), связанных с проникновением ВИЧ-1 в клетки, литературные данные не так однозначны.(3) Кроме того, было показано, что распространенность этих мутаций отличается у разных этнических групп. Так, частота мутации CCR5-Δ32 у европеоидной расы значительно выше, чем у африканцев и азиатов. Для русских и украинцев частота гетерозиготной мутации CCR5-Δ32 составляет в среднем 21%. (3)

Цель работы

Определение частоты генотипов CCR5-Δ32 и CCR2-64I у доноров и ВИЧ-1 инфицированных пациентов (ВИЧ+), проходивших лечение в гематологическом отделении Московского клинического научно-практического центра ДЗ г. Москвы с 2008 по 2013 гг.

Методы

Исследовано 59 образцов ДНК ВИЧ+ пациентов и 77 образцов ДНК доноров. Мультиплексную ПЦР в реальном времени для определения полиморфизмов CCR5-Δ32 и CCR2-64I проводили с праймерами, разработанными с использованием программы Primer 3.0, с наборами реагентов фирмы «Синтол».

Выводы

Выявленные нами частоты распространения мутаций CCR5-Δ32 и CCR2-64I подтверждают данные, полученные на других выборках.

Получены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов CCR5-Δ32 в группах доноров и ВИЧ-инфицированных. По результатам частотного анализа в группе ВИЧ-инфицированных данная мутация встречается в гетерозиготном состоянии в 1,5 раза реже ($p < 0,05$), чем у доноров, а в гомозиготном не встречается вообще. Полученные результаты подтверждают данные о протективных свойствах мутантного аллеля CCR5-Δ32. Данные, полученные для мутации CCR2-64I, подтверждают рецессивный характер этой мутации. Частота встречаемости гетерозигот одинакова у доноров и ВИЧ+ пациентов. Гомозиготная мутация имеет протективные свойства и в группе ВИЧ+ не встречается.

Результаты

Гетерозиготная мутация CCR5-Δ32 выявлена у 20,8% доноров и 13,6% ВИЧ+. Гомозиготная мутация CCR5-Δ32 - у 2,6% доноров и не обнаружена у ВИЧ+. Гетерозиготная мутация CCR2-64I выявлена у 22,1% доноров и 23,7% ВИЧ+. Гомозиготная - CCR2-64I - у 2,6% доноров и не обнаружена у ВИЧ+.

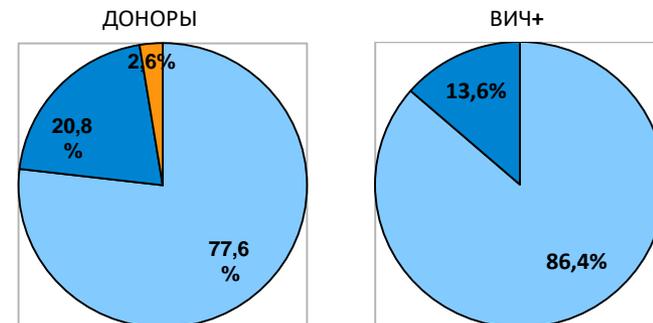
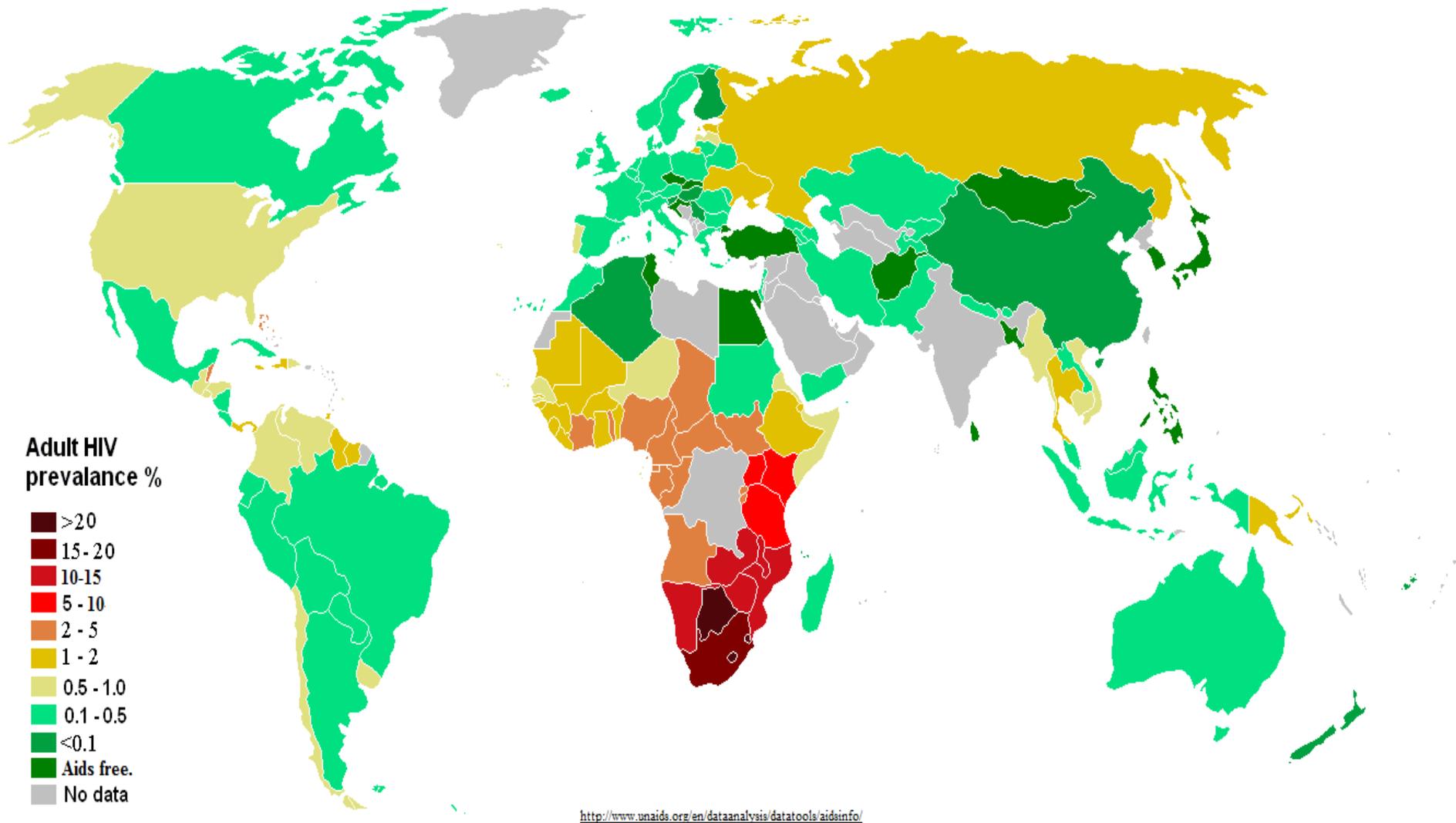
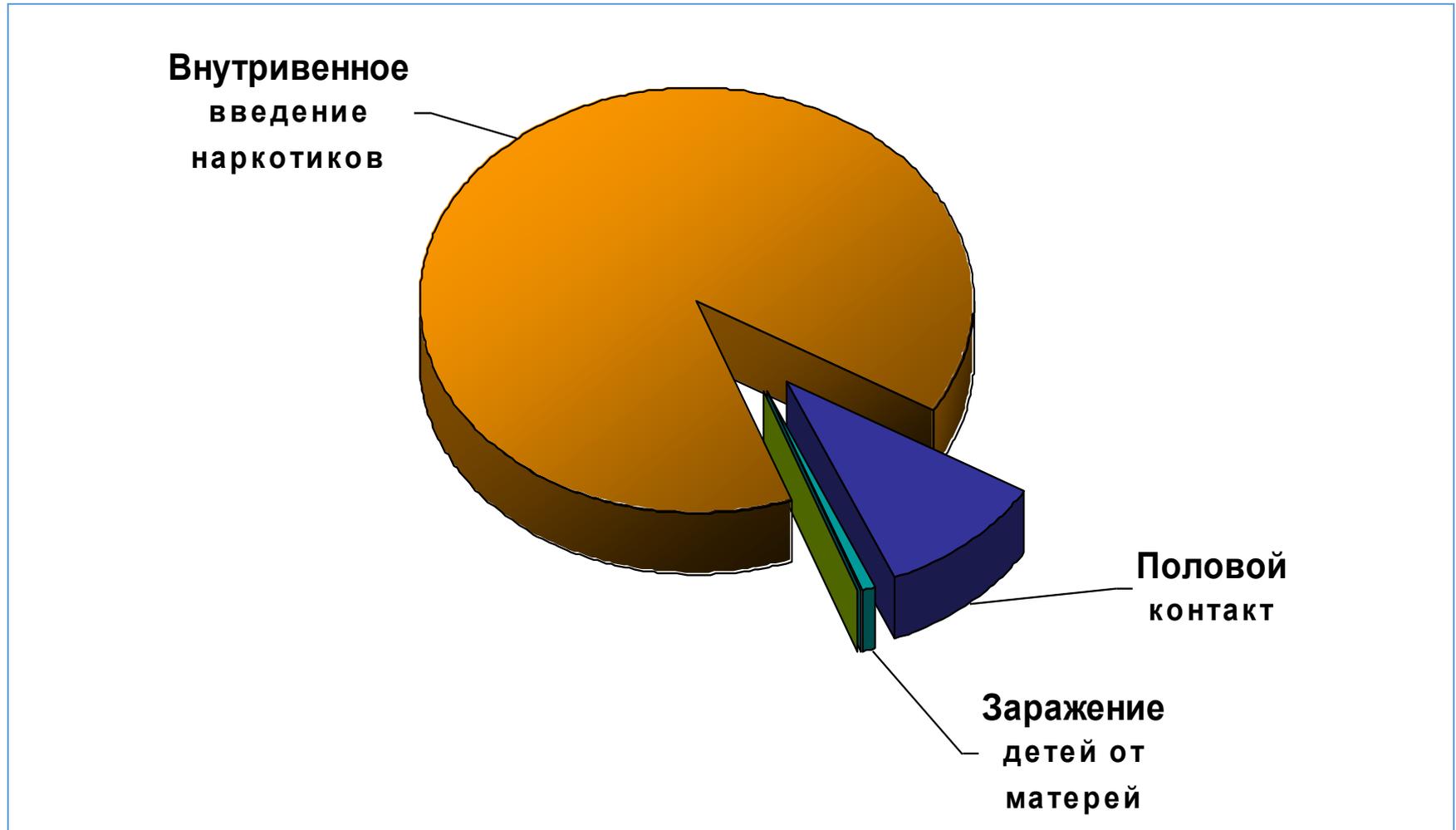


Рис.2 Определение мутантного аллеля CCR5-Δ32 у доноров и ВИЧ-1 инфицированных пациентов

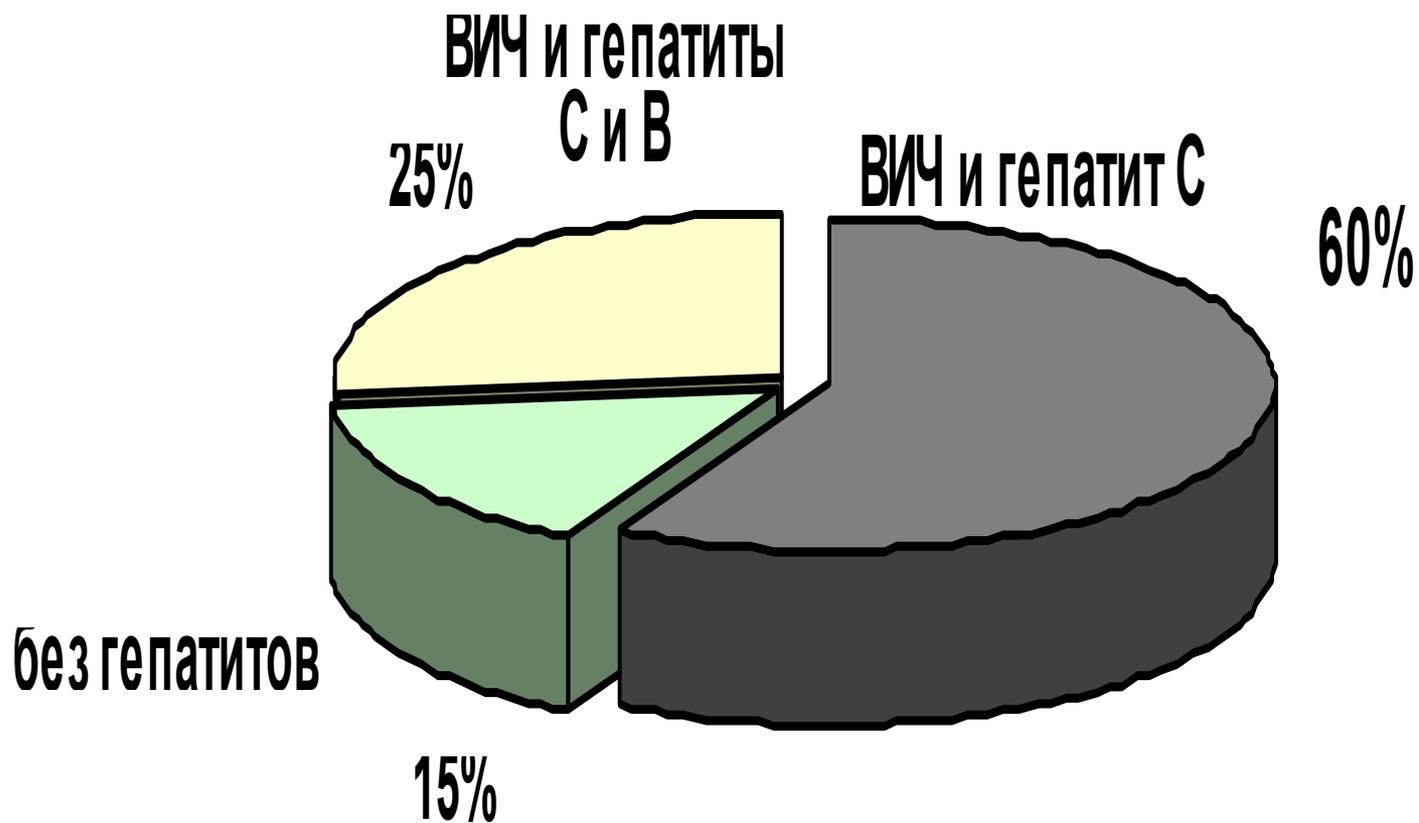


Based on UNAIDS data from
2011

Основные пути заражения ВИЧ в России



Коинфекция: ВИЧ и гепатиты С и В



Классификация ВИЧ-инфекции

В.В.Покровский и др., 2002

Стадия инкубации (стадия 1):

Стадия первичных проявлений (стадия 2):

А. Бессимптомная.

Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний

В. Острая ВИЧ-инфекция со вторичными заболеваниями

Субклиническая стадия (стадия 3):

Стадия вторичных заболеваний (стадия 4):

Прогрессирование

- На фоне отсутствия противовирусной терапии.

- На фоне противовирусной терапии.

Ремиссия

- Спонтанная.

- После ранее проводимой противовирусной терапии.

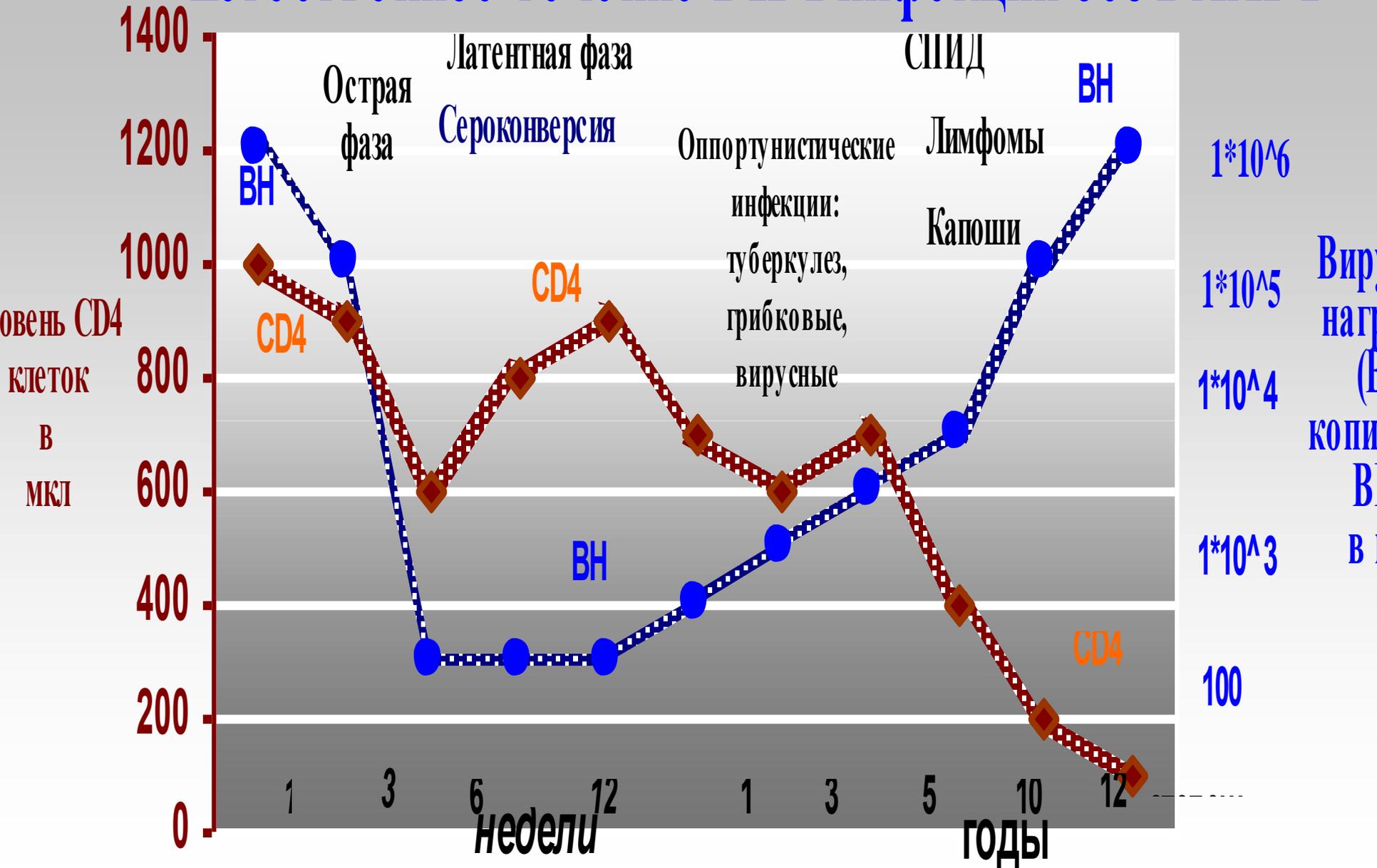
- На фоне противовирусной терапии

Терминальная стадия (стадия 5)

Картина периферической крови в активную стадию болезни напоминает инфекционный мононуклеоз. С прогрессией болезни наступает лимфопения, наряду с инволюцией лимфоидной ткани.

Мы наблюдали трех пациентов в латентной фазе с поликлональным T-клеточным CD8+ лимфоцитозом.

Естественное течение ВИЧ инфекции без ВААРТ



Противоретровирусные препараты

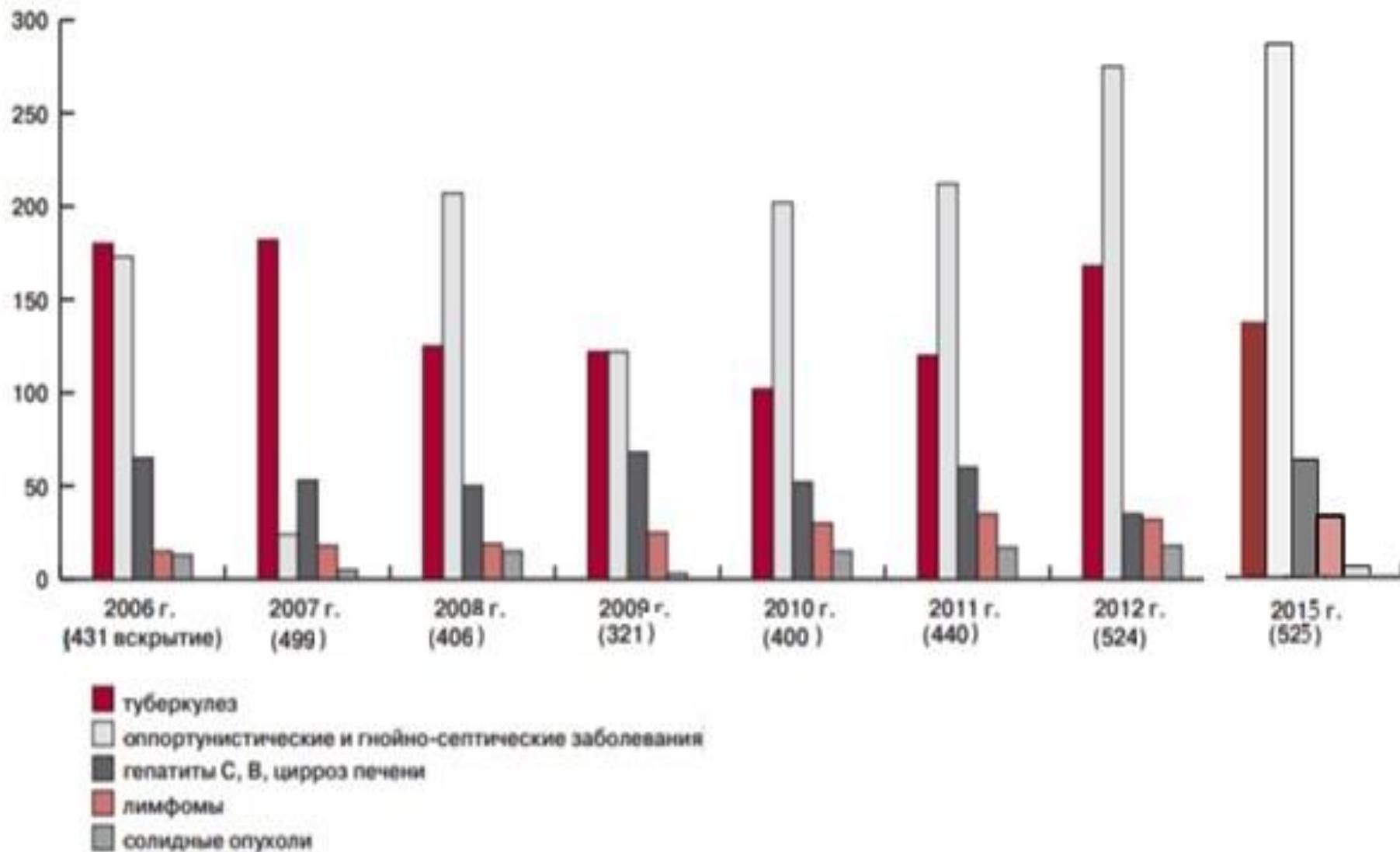
Клиника СПИД вне зависимости от показателей

CD4 и ВН- назначается ВААРТ

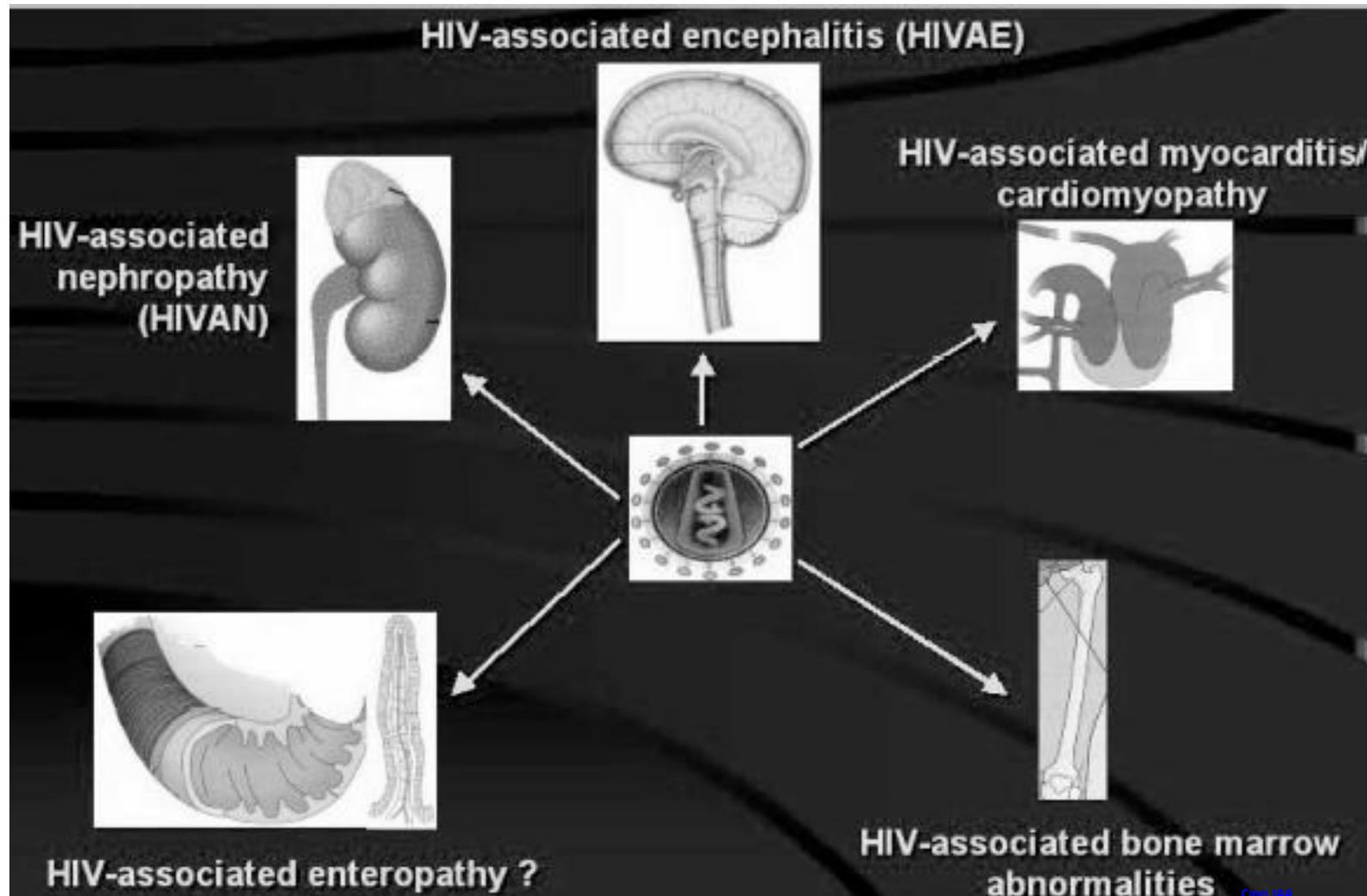
CD4 < 350 - вне зависимости от клиники назначается ВААРТ



Причины смерти ВИЧ инфицированных больных по данным
патологоанатомического отделения КИБ№2
(Ю.Г. Пархоменко, О.А. Тишкевич)



Соматические заболевания при ВИЧ\СПИД

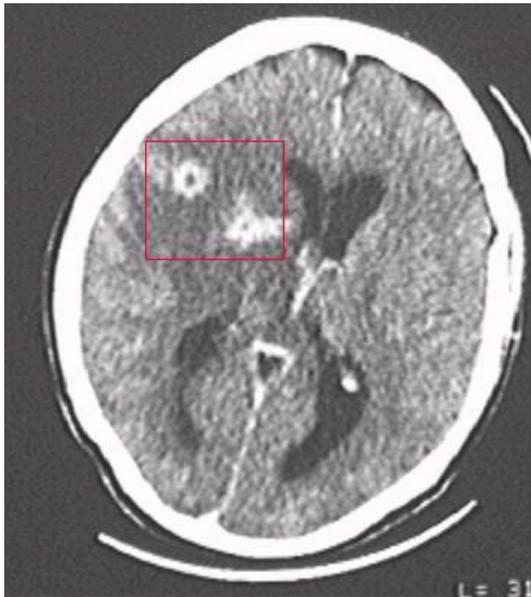


Caso JAA

Первичное поражение нервной системы при ВИЧ\СПИД

- Менингит
- Острый энцефалит (менингоэнцефалит)
- Энцефалопатия
- Подострый энцефалит (СПИД-деменция)
- Вакуолярная миелопатия
- Васкулярный СПИД
- Моно- и полиневропатия
- Острая и хроническая полирадикулопатия
- Миопатия
- Полимиозит

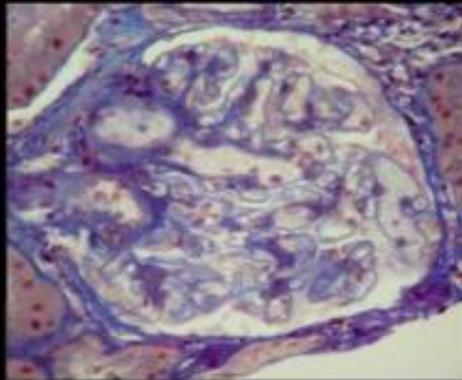
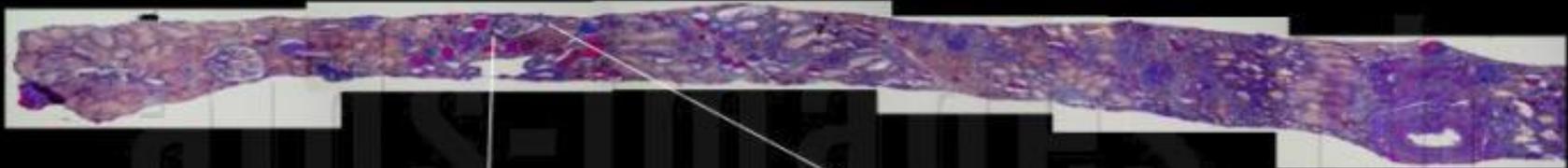
Токсоплазмозный энцефалит



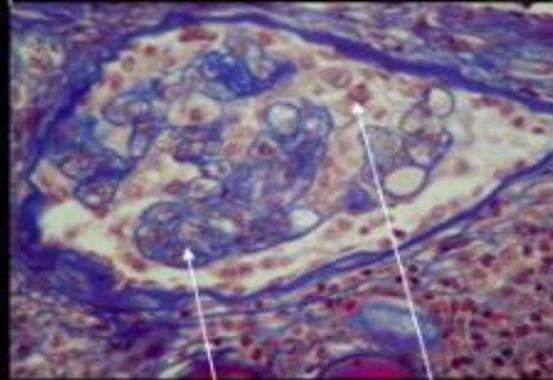
- Уровень CD4: менее 200 кл/мм³
- Клиника: неспецифические симптомы (головная боль, лихорадка, спутанность сознания), очаговые симптомы (гемипарез, афазия, гемианопсия, экстрапирамидные симптомы)
- Диагностика: При КТ и МРТ – одиночные или множественные очаги структур
- Дифдиагноз: первичная или метастатическая лимфома, герпетический и цитомегаловирусные энцефалиты, грибковый абсцесс.
- Прогноз: благоприятный при вовремя начатом лечении

ВИЧ\СПИД-нефропатия протеинурия, нефротический синдром

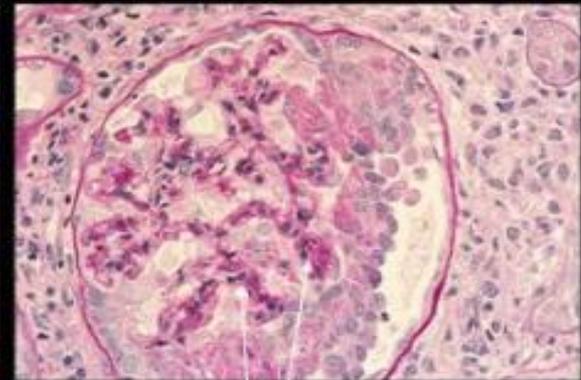
HIVAN: Focal Segmental Collapsing Glomerulosclerosis



Normal glomerulus
for comparison

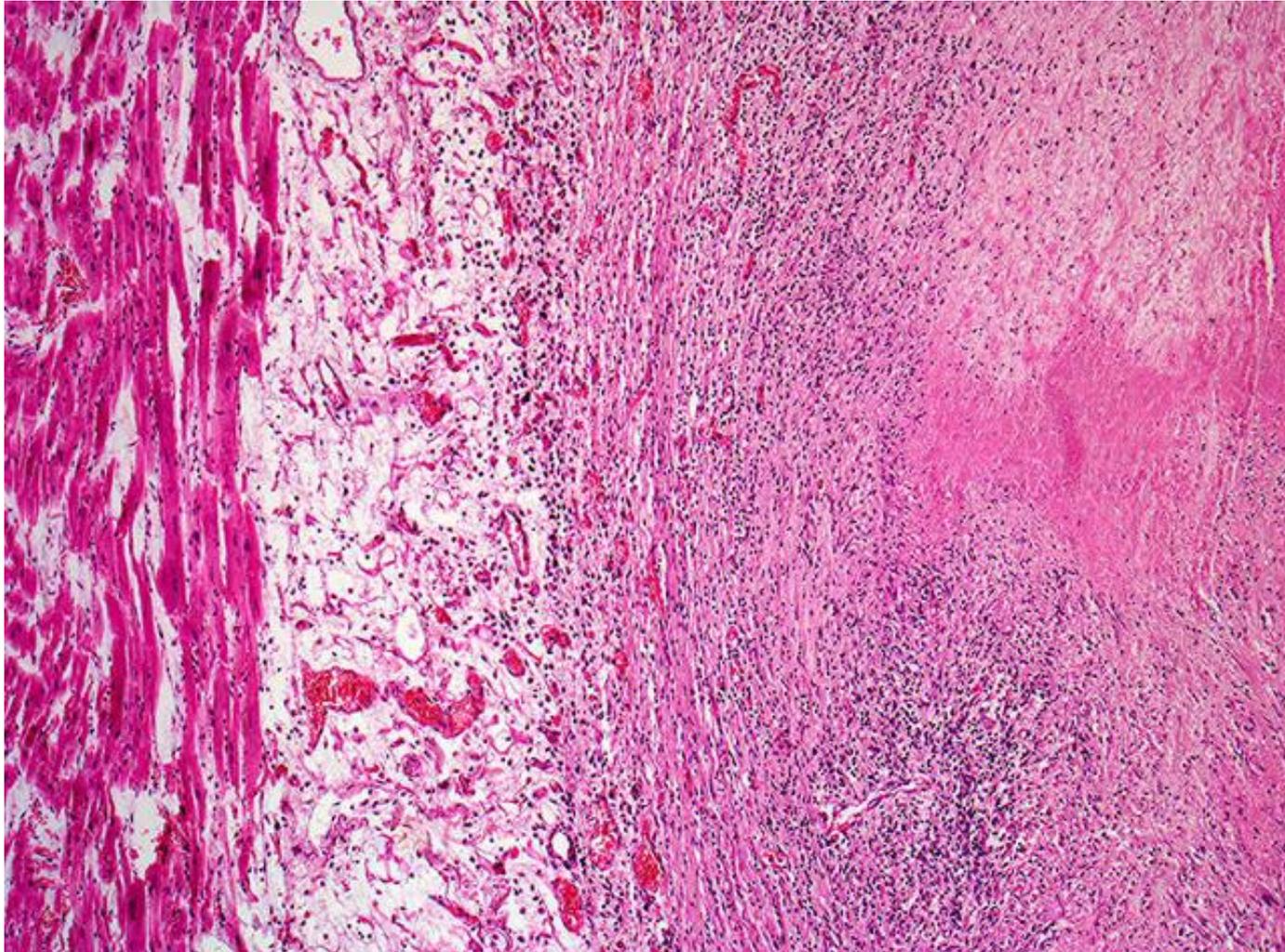


Focal segmental glomerulosclerosis; podocyte proliferation



Collapse
of the vascular lumen

Миокардит-СПИД, гистологическая картина



Основными гематологическими проблемами у ВИЧ-инфицированных являются:

- Лимфаденопатия
- ИТП
- Агрессивные лимфомы
- Лимфома Ходжкина
- Ко-инфекция с гепатитами

Некоторые соображения, полученные в результате
двацетилетнего наблюдения нескольких сотен больных с ВИЧ-
СПИД(1996-2015)

- 1. Лимфаденопатия** является основным проявлением болезни в начальной стадии и носит реактивный характер. В латентную стадию возникает в результате инфицирования другими вирусами. В стадии вторичных заболеваний (СПИД) обусловлена конкретной причиной – туберкулез, грибы, простейшие, опухоли (лимфомы и метастазы рака).
- 2. ИТП** сопровождает течение ВИЧ-СПИД в 40% случаев.
- 3. Туберкулез** является самым частым заболеванием, возникающим в любой стадии ВИЧ-инфекции. Начальная терапия всегда противотуберкулезная, и только позже присоединяется ВААРТ. В противном случае возникает воспалительный синдром иммунологического восстановления (**IRIS**).

ПРОДОЛЖЕНИЕ

4. Коинфекция с гепатитами В и С фиксирована у 75% больных.
5. Большую проблему создают **гнойно-септические поражения кожи и мягких тканей**, вследствие многолетних внутримышечных, внутривенных и внутриартериальных введений наркотиков.
6. **Лимфомы** при ВИЧ-инфекции почти всегда являются В-клеточными лимфомами, экстранодальными, с редким вовлечением костного мозга (лейкемизацией) и носят агрессивный характер (ДВККЛ, лимфома Беркитта), и при своевременной адекватной терапии излечиваются как у не ВИЧ-инфицированных лиц, Т-клеточный лимфомы возникают крайне редко- у 4 из 176 больных (2%) в 5-летней выборке. Первичная лимфома ЦНС- у 5 из 176 больных (3%).

ПРОДОЛЖЕНИЕ

7. **Острые миелобластные лейкозы**, включая острый промиелоцитарный лейкоз, встретились у 5 из 176 больных (3%). Это трактуется как совпадение диагнозов.
8. Основной локализацией лимфом служит **желудочно-кишечный тракт** от полости рта до ануса.
9. Лечение любой соматической патологии должно проводиться на фоне ВААРТ (с учетом **IRIS**)

Тромбоцитопения при ВИЧ/СПИД

- тромбоцитопения сопровождает ВИЧ-инфекцию в 40% случаев
- является первым симптомом инфекции у 10% пациентов
- в значительной степени снижает качество и продолжительность жизни пациентов

Тромбоцитопения в течение года сопровождает:

- 9 % пациентов с клиническими проявлениями СПИД
- 2 % пациентов без клинических проявлений
- 3 % пациентов без клинических проявлений, но с CD4+ менее 200 в мкл

- Лечение ИТП у больного с ВИЧ-инфекцией **начинается с ВААРТ**

ИТП сочетается с инфекцией
Helicobacter pylori и
излечивается ВААРТ и
антигеликобактерной
терапией

Лечение ИТП у больных ВИЧ в сочетании с гепатитом С

- При активности гепатита с высокой HCV нагрузкой на фоне успешной ВААРТ (CD4 > 350 клеток, ВН < 400 копий в мкл), проводится терапия РЕГ-интерфероном в сочетании с ламивудином. Революционное введение препаратов прямого действия приводит к эрадикации вируса за 12 недель терапии.
- Тромбоцитопения в сочетании с лейкопенией являются показанием для назначения против- HCV терапии, но не наоборот

Спленэктомия

- Эффективна при ВИЧ-ИТП в случае резистентности к другим методам
- Долгосрочный эффект достигается у 60% пациентов
- Не приводит к ухудшению течения ВИЧ-инфекции, не увеличивает частоту инфекционных осложнений
- У ВИЧ-инфицированных пациентов есть риск развития фульминантной инфекции (менингит, сепсис, вызванный *haemophilis influenzae*)
- Перед операцией целесообразна вакцинация от капсулообразующих микроорганизмов (менингококк, пневмококк, др.)

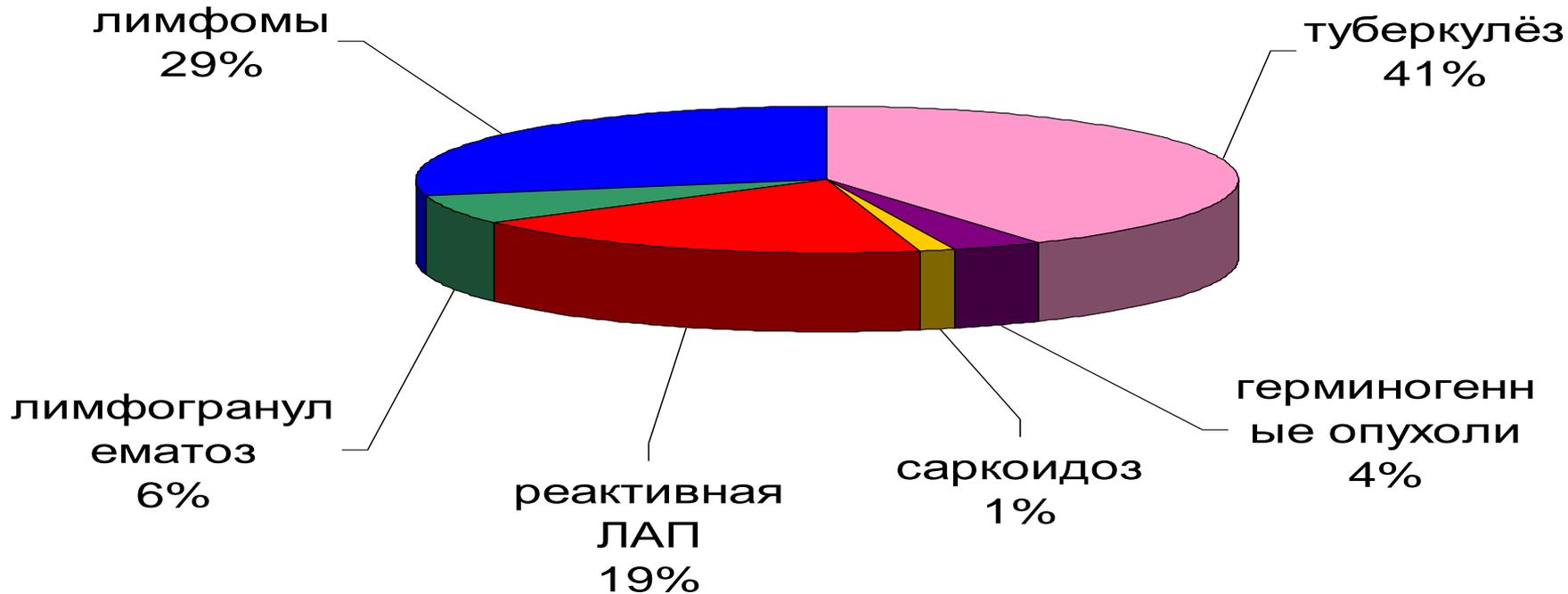
Ритуксимаб (Мабтера) при ВИЧ-СПИД

- Применяется при неэффективности внутривенных иммуноглобулинов и кортикостероидов
- Является альтернативой операции脾эктомии или используется после нее
- Доза 375 мг/м² раз в неделю №4
- Применение Мабтеры при лимфомах у больных коинфекцией ВИЧ-НСV не ухудшает результаты лечение лимфом и не приводит к фульминантному гепатиту.
- Напротив, коинфекция ВИЧ с гепатитом В, является противопоказанием для применения мабтеры и возможна после элиминации вируса бараклюдом.

2. Ритуксимаб при СПИДе.

- Наблюдение за больными лимфомами у СПИД-больных, получивших ПХТ в сочетании с Ритуксимабом, показывает учащение оппортунистических инфекций, приводящих к смерти. Мы прекратили введение Ритуксимаба, особенно у больных с уровнем CD4 менее 100 клеток в мкл.

Распределение 80 ВИЧ-больных с ЛАП по диагнозам (КИБ №2 2002-05гг)

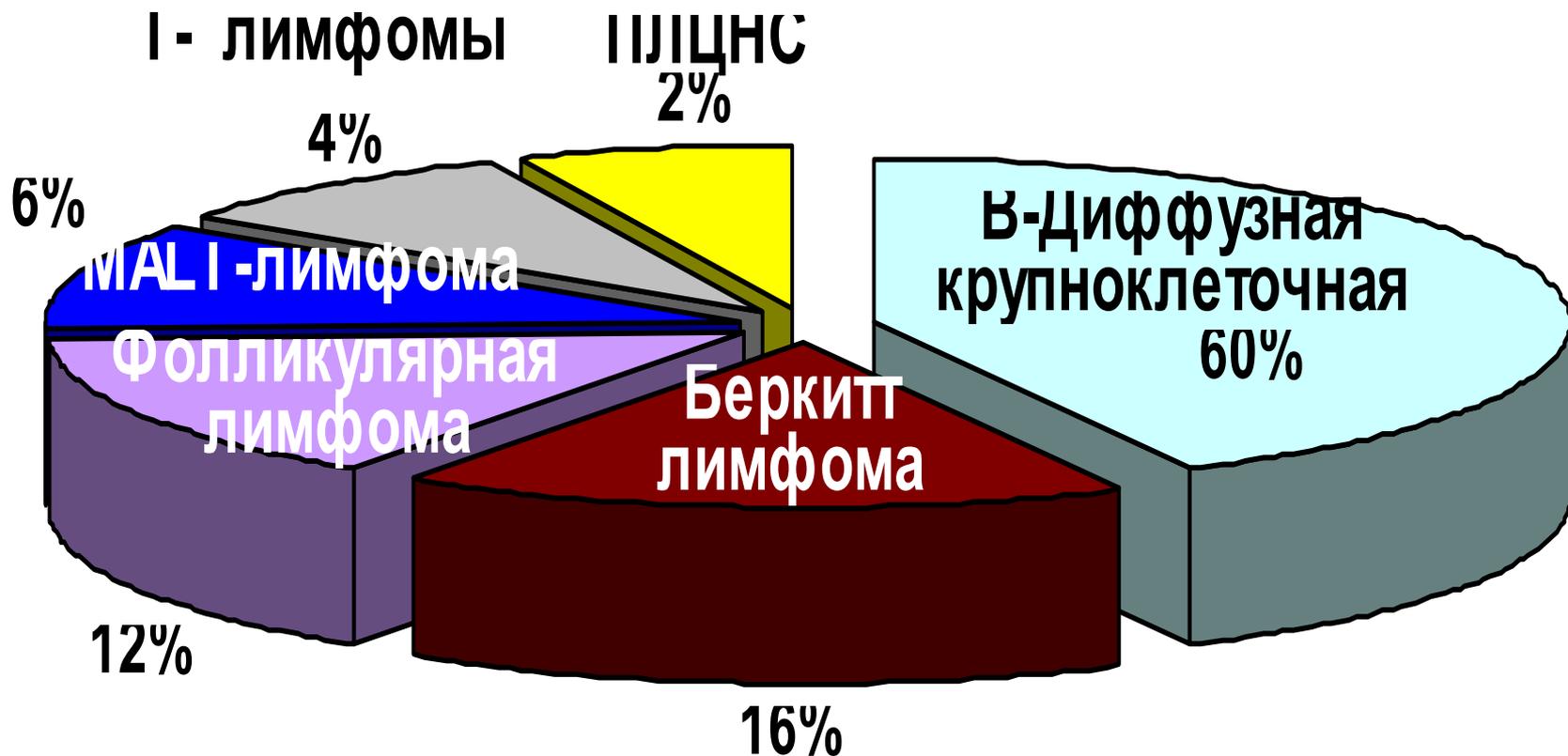


ЛАП при СПИД: туберкулез



Биопсия лимфатического узла – одно из первых обязательных исследований у ВИЧ-инфицированного больного с ЛАП. При отсутствии периферической ЛАП прибегают к торакоскопической и лапароскопической биопсии.

Гистологические варианты больных лимфомами- СПИД



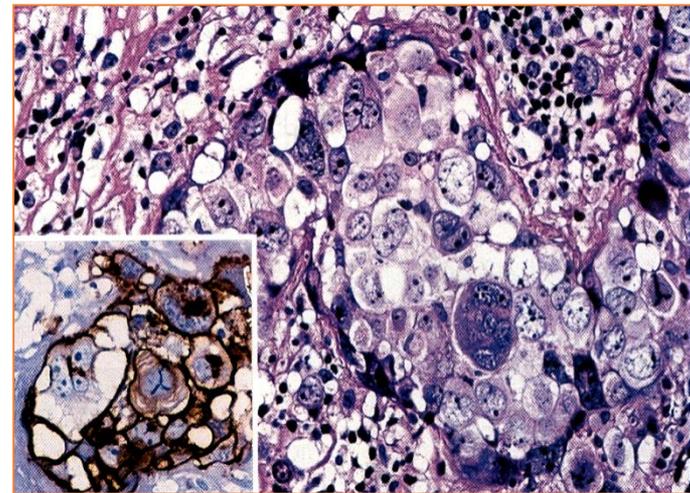
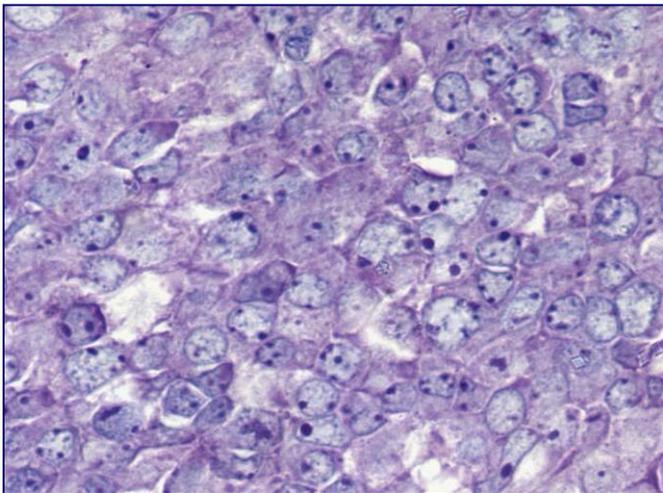
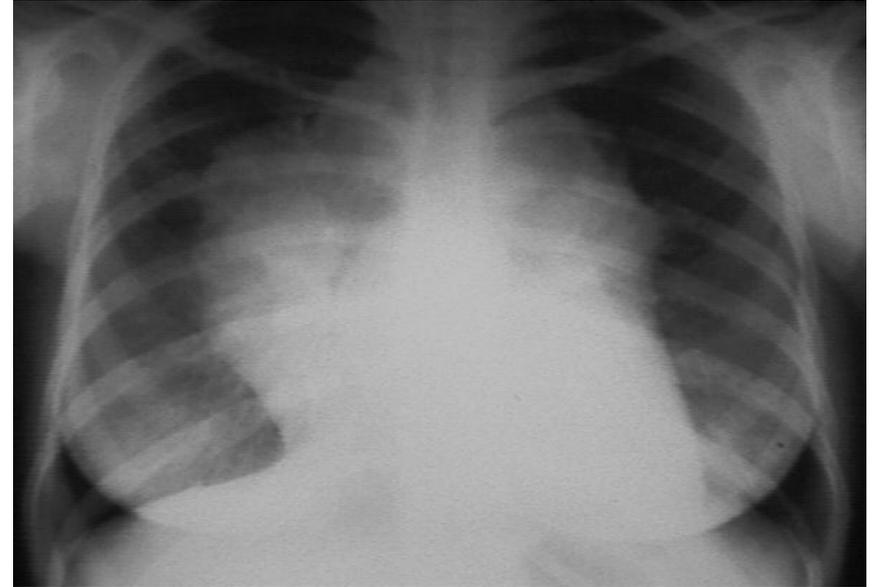
	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	Всего за 5 лет
Всего пролечено больных ВИЧ-инфекцией	159	111	110	112	171	641
Количество физических лиц, больных ВИЧ-инфекцией	47	41	38	37	54	176
Из них впервые госпитализировано больных ВИЧ-инфекцией	15	15	18	22	29	99
Распределение ВИЧ-инфицированных в зависимости от нозологии (физич. лиц/госпит)						
ДВКЛ	16/55	14/45	12/41	12/40	16/41	57/211
Лимфома Беркитта	11/31	8/21	4/15	6/14	13/27	31/110
Лимфома Ходжкина	4/17	5/21	4/22	12/36	12/63	29/158
Плазмобластная лимфома	6/10	4/9	3/13	1/3	7/19	17/55
Лимфома ЦНС	2/6	2/2	-	1/1	-	5/9
Т-клеточная лимфома	1/5	1/1	1/1	-	4/9	4/16
Фолликулярная лимфома	1/4	-	1/1	2/2	-	4/7

	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	Всего за 5 лет
Острый миелоидный лейкоз	1/2	-	-	1/3	2/5	4/10
Лимфоплазмацитарная лимфома	2/8	2/4	1/7	-	-	3/19
Лимфома неуточненная по ИГХ	3/10	3/5	5/13	3/6	1/2	12/35
Множественная миелома	-	-	-	-	1/2	1/2
МДС	-	2/2	-	-	-	2/2
Лимфома маргинальной зоны	-	-	-	1/1	-	1/1
Плоскоклеточный рак	-	-	-	-	1/1	1/1
Рак носоглотки	-	-	-	-	1/1	1/1
Тромбоцитопения	1/1	-	-	1/1	-	2/2
ЖДА	-	1/1	1/1	-	-	2/2
Умершие	11	4	6	14	6	41

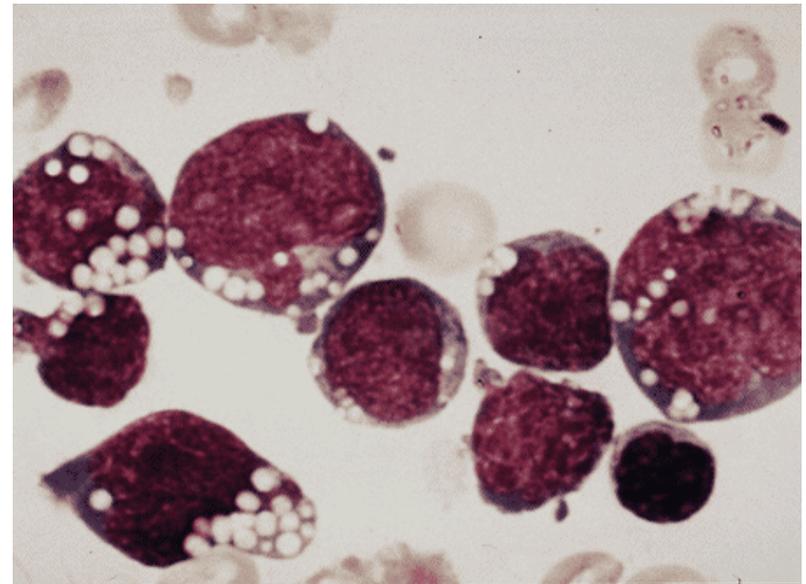
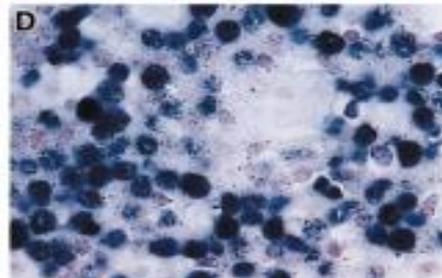
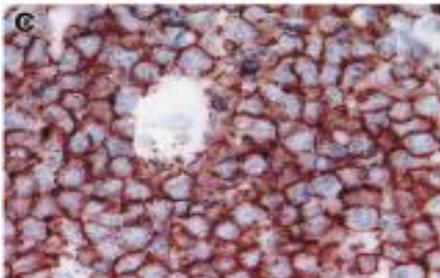
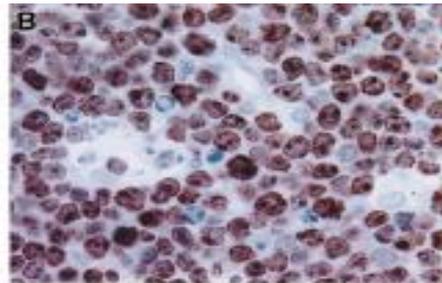
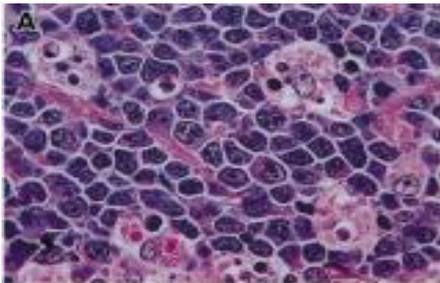
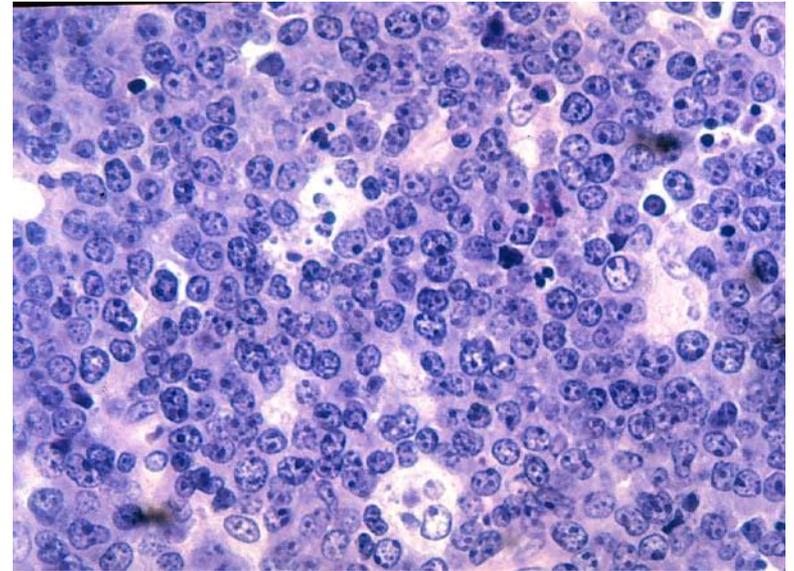
Основная локализация лимфом у больных СПИД – желудочно-кишечный тракт от полости рта до ануса.
Лимфомы ЦНС крайне редки, доказываются морфологически при СТБ опухоли.

Лимфомы - СПИД:

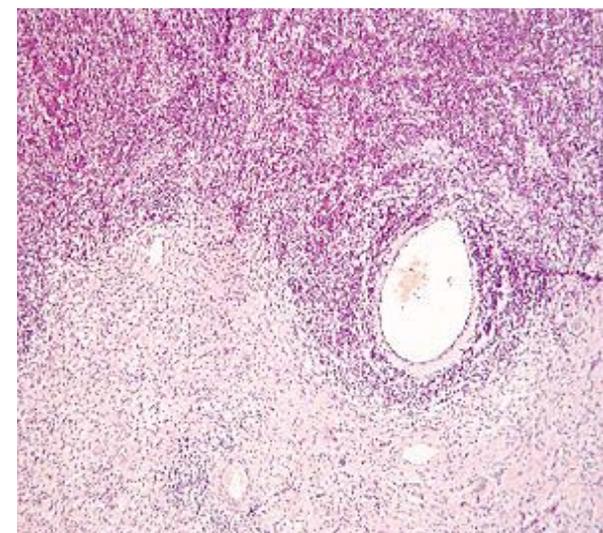
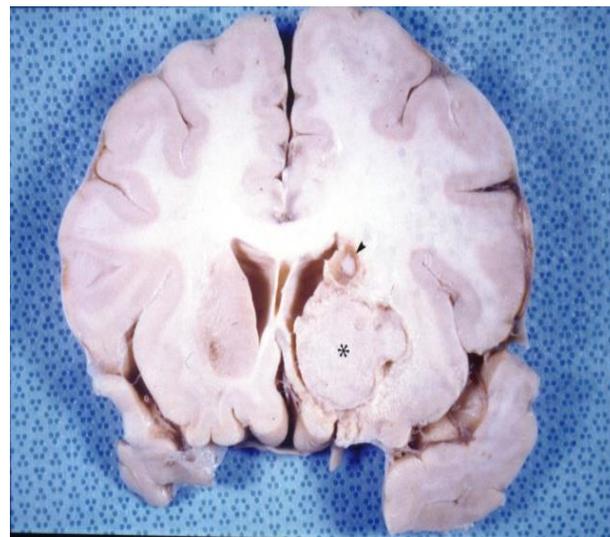
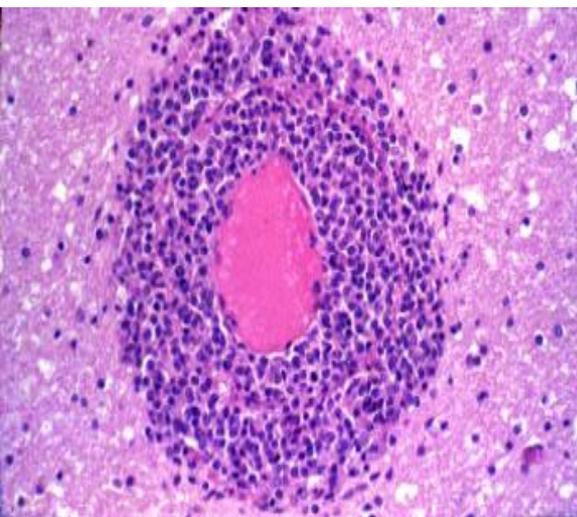
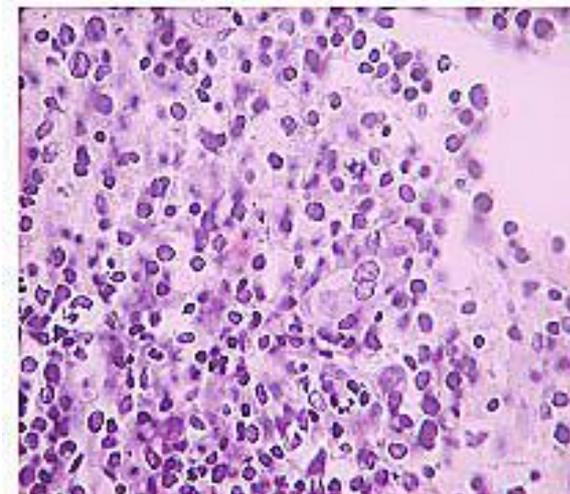
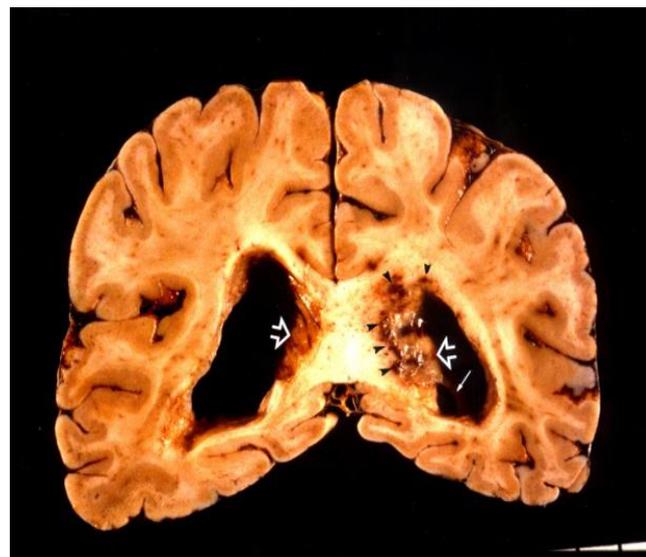
Диффузная В- крупноклеточная лимфома



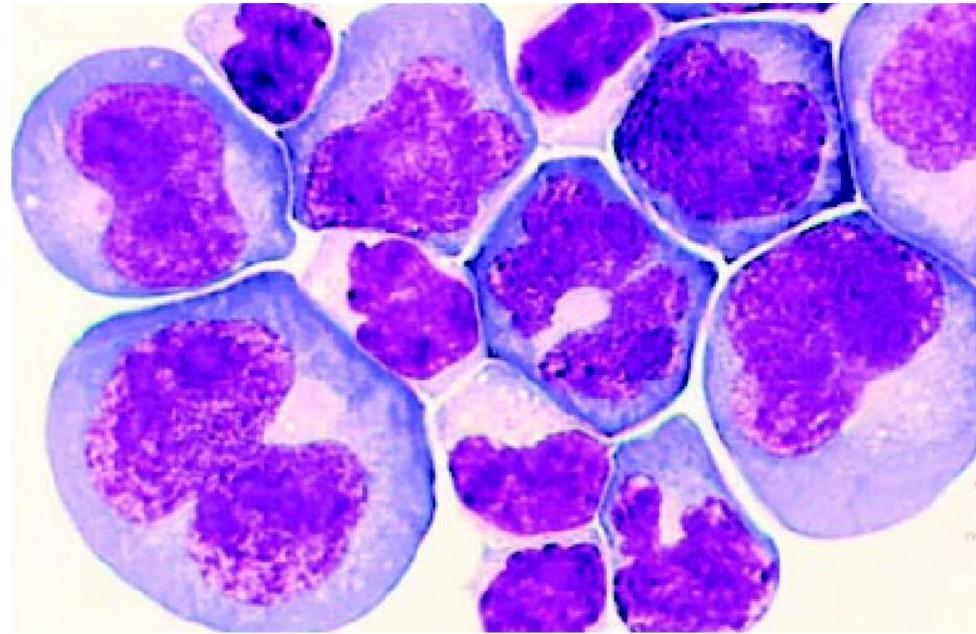
Лимфомы - СПИД: лимфома Беркитта



Первичная лимфома ЦНС - СПИД



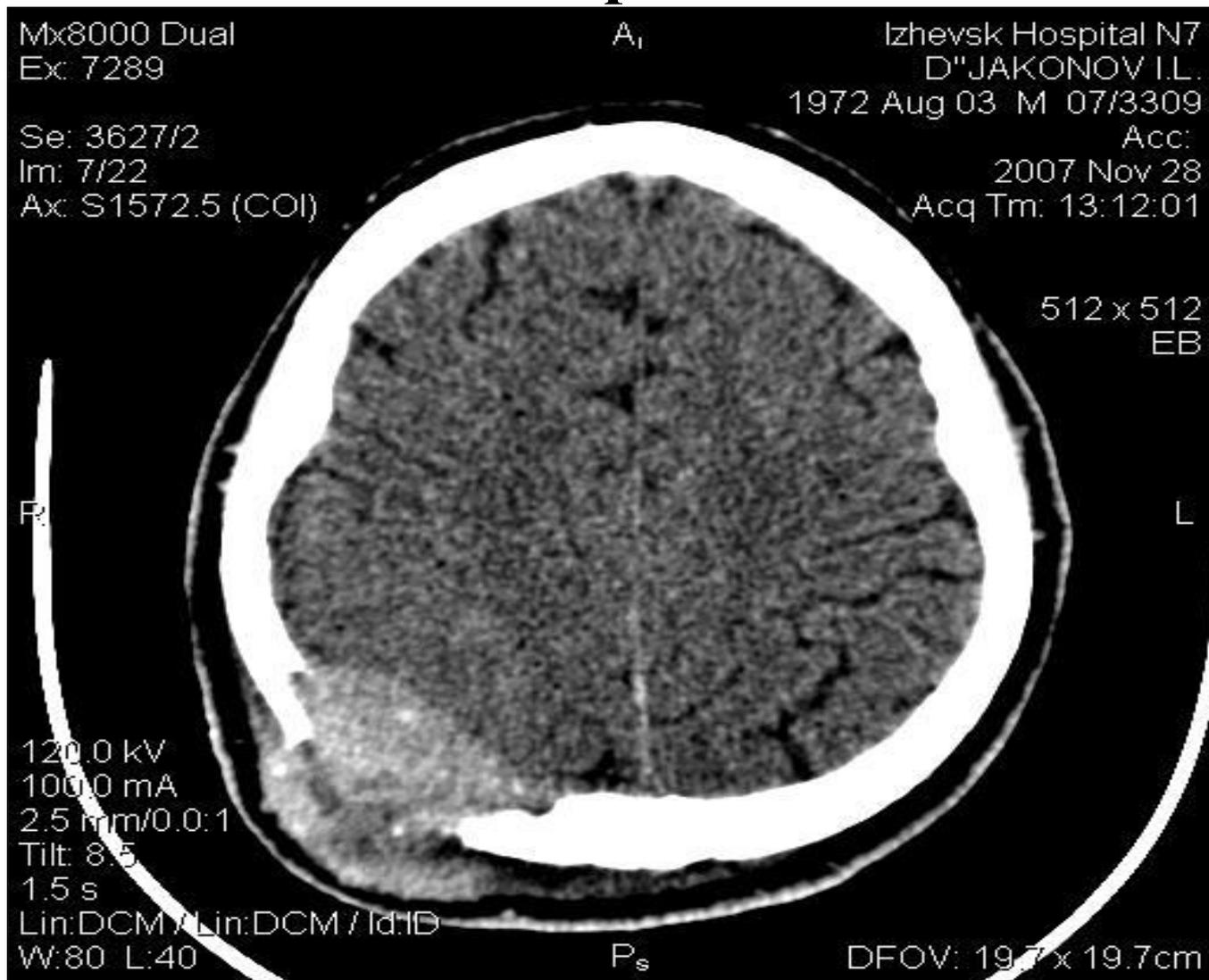
Первичная лимфома полостей - СПИД



Экстра и интракраниальное вовлечение при В-диффузной крупноклеточной лимфоме костей черепа



Экстра и интракраниальное вовлечение при В-Диффузной крупноклеточной лимфоме костей череп





Лимфома полости рта до и после предфазы



ДВКК лимфома ,резистентная к ПХТ, у больной ВИЧ инфекцией, CD4-6 клеток в мл, ВН-30 тыс. мл

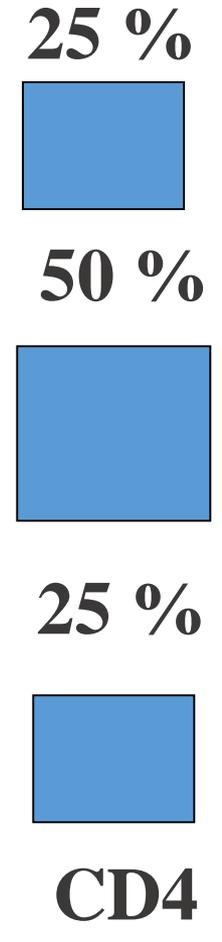
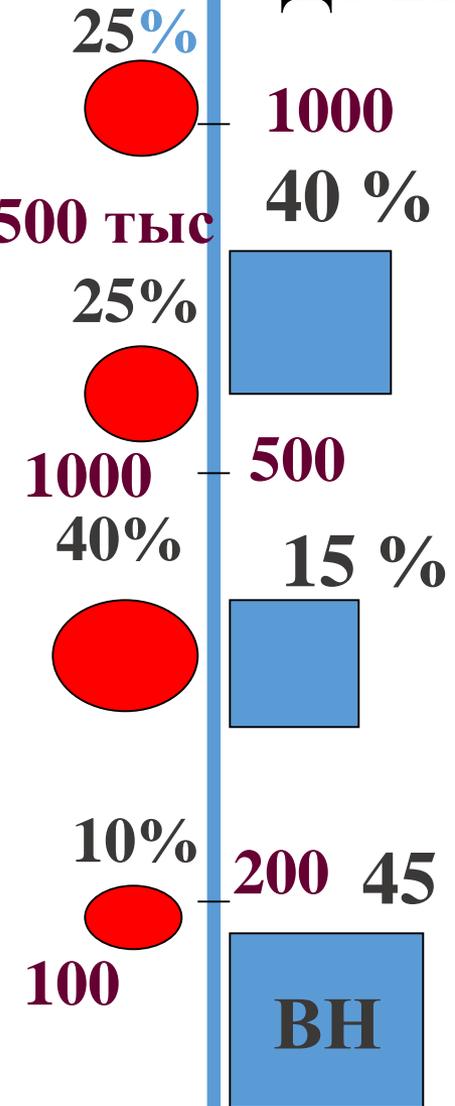


Вирусная нагрузка и CD4 у 95 больных лимфомами

● вирусная нагрузка копий/мкл
 ■ CD4 кл/мкл

1млн
 500 тыс
 1000
 100

До ВААРТ и ПХТ



После ПХТ

2003

2005

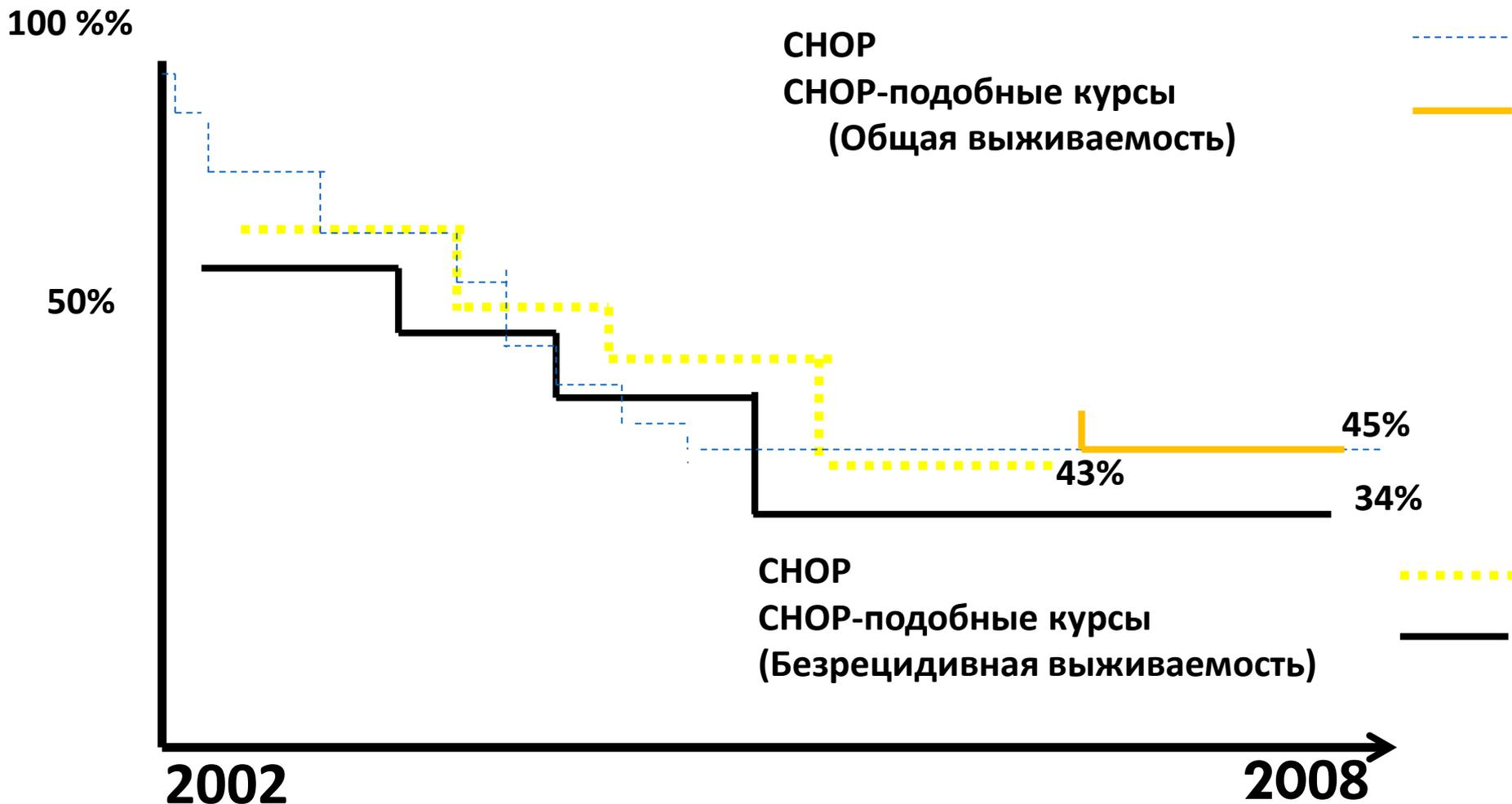
ВН

CD4

Лимфомы ВИЧ

Общая и безрецидивная выживаемость

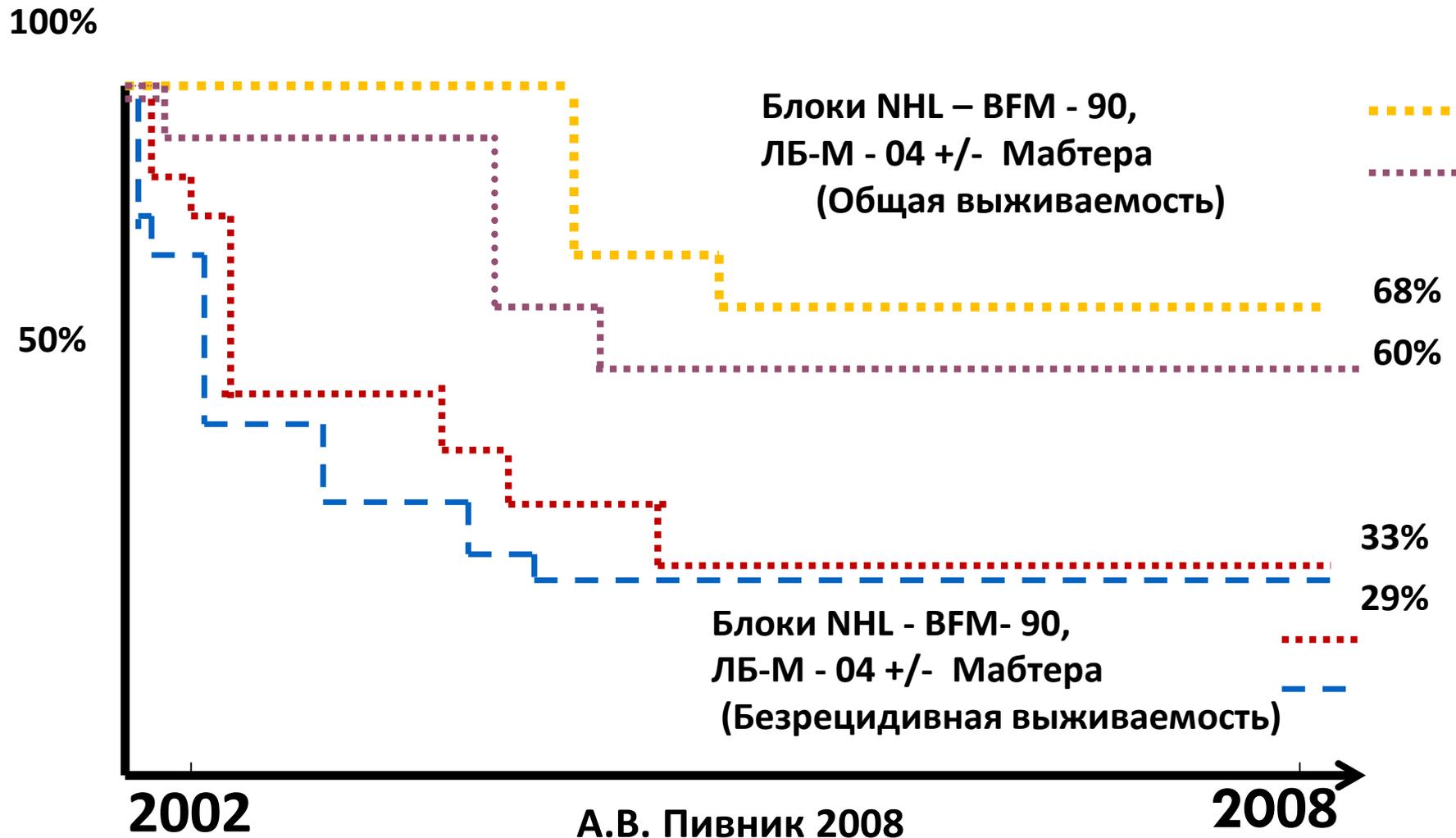
68 больных на СНОР в гематологическом отделении ГKB 60 (2002-2008 гг.)



Лимфомы ВИЧ

Общая и безрецидивная выживаемость

68 больных на БЛОКАХ в гематологическом отделении ГKB 60 (2002-2008 гг.)

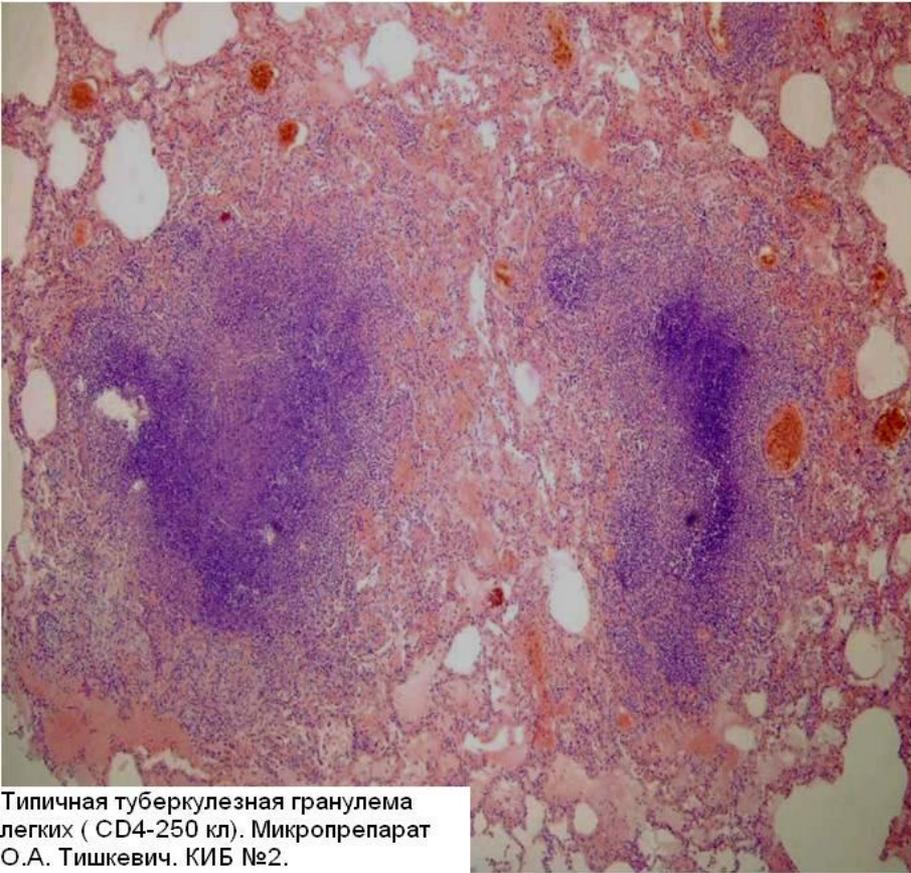


Influence of HAART?

Neoplasm	SIR w/o HAART	SIR with HAART	Ratio
Kaposi's	239	25	10
NHL	99	24	4
Hodgkin's	17	36	0.5

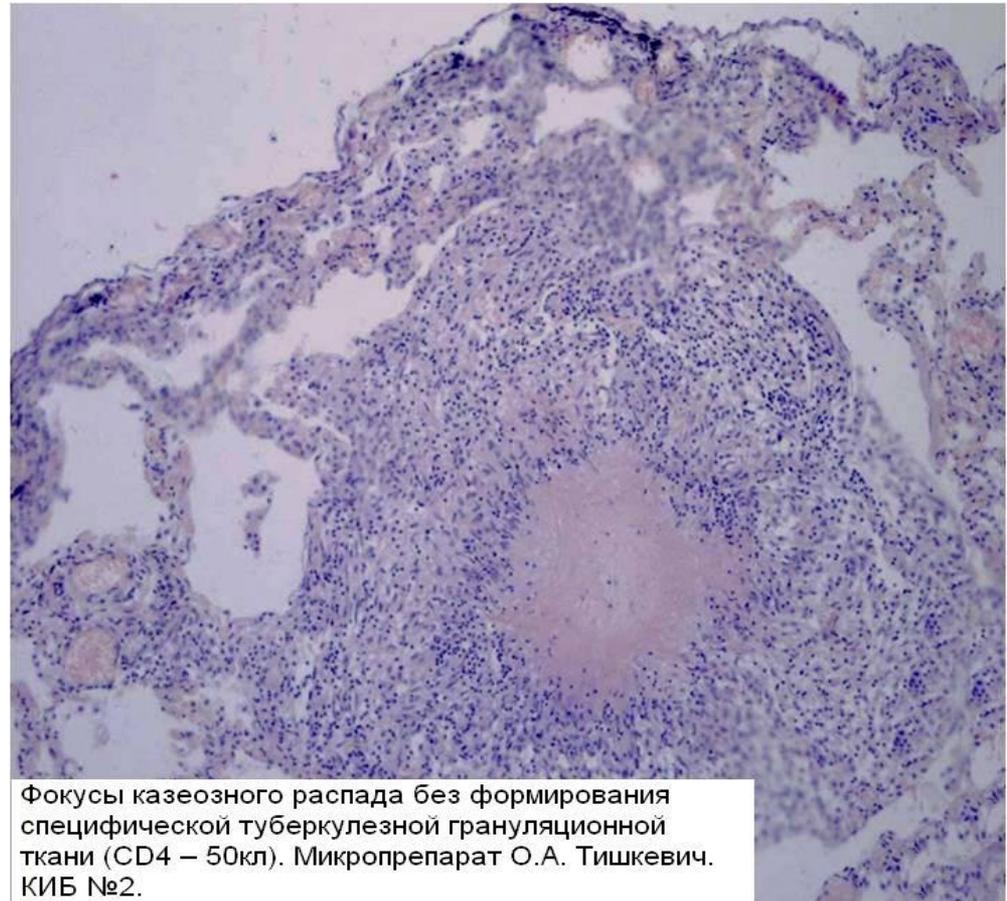
ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ГРАНУЛЕМА при ВИЧ

CD 250 КЛЕТОК



Типичная туберкулезная гранулема легких (CD4-250 кл). Микропрепарат О.А. Тишкевич. КИБ №2.

CD МЕНЕЕ 50 КЛЕТОК



Фокусы казеозного распада без формирования специфической туберкулезной грануляционной ткани (CD4 – 50кл). Микропрепарат О.А. Тишкевич. КИБ №2.

Патогенез лимфома Ходжкина при ВИЧ инфекции на примере IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome- воспалительный синдром восстановления иммунитета)

Увеличение заболеваемости ЛХ у ВИЧ инфицированных происходит в течение первых 6 месяцев от начала ВААРТ при увеличении количество CD4+ лимфоцитов.

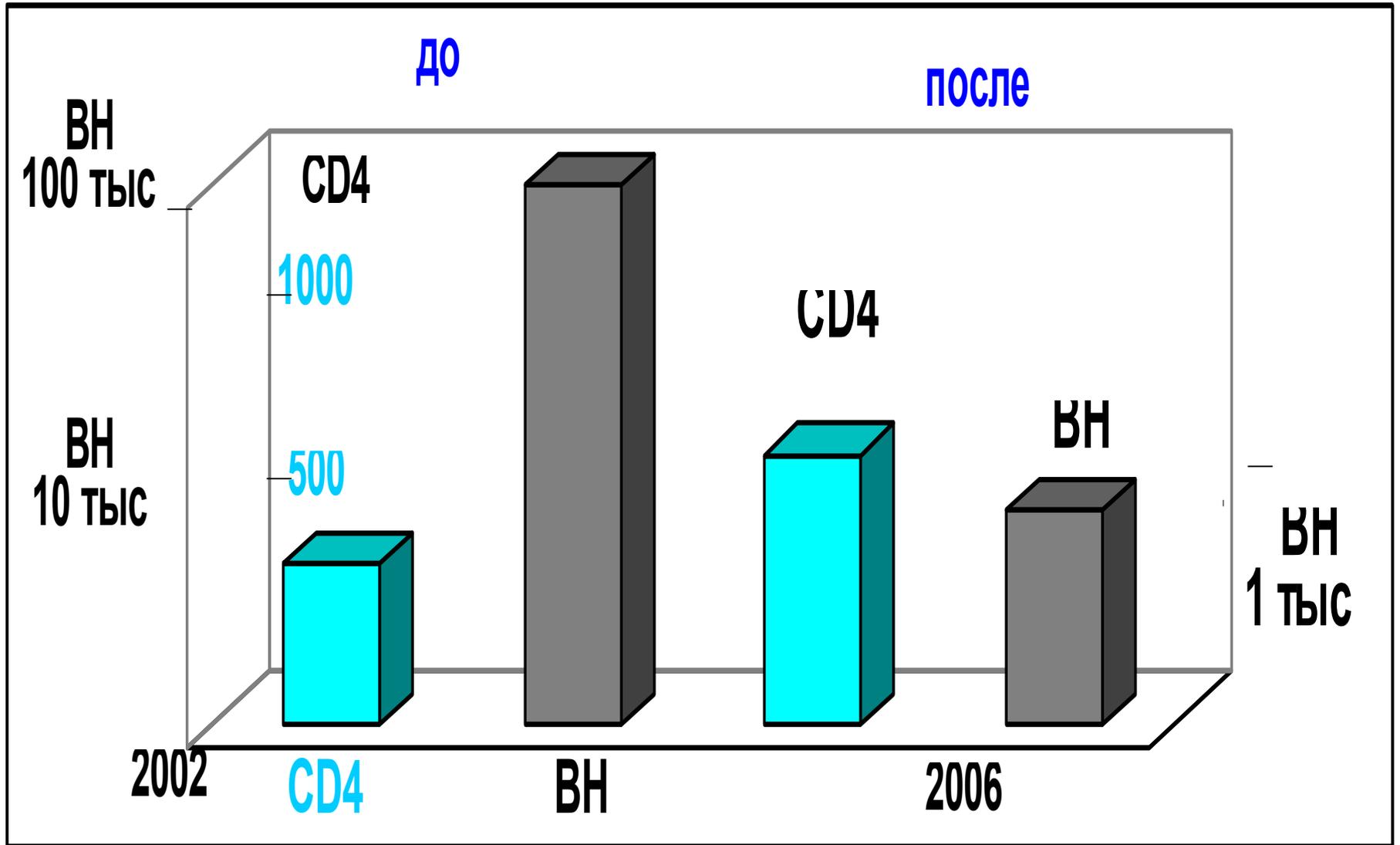
Основная масса опухоли представлена инфильтратом из CD4 и CD8 лимфоцитов. Собственно опухолевые клетки составляют 1% инфильтрата .

В-симптомы обусловлены «цитокиновым штормом» из за продукции интерлейкинов, медиаторов воспаления из Т-клеточного инфильтрата инфильтрата опухоли. Похожая картина описана при туберкулезе и грибковых инфекции у ВИЧ инфицированные больные когда ВААРТ предшествует этиотропной терапии этих инфекций.

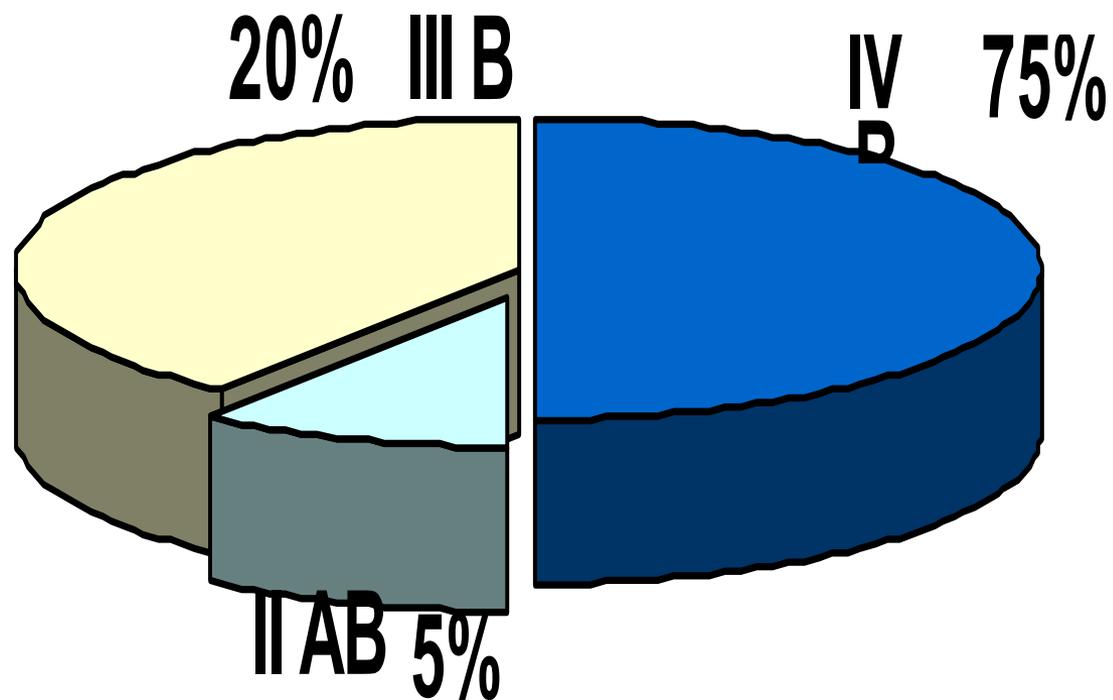
Ране показано что деградация гемоглобина в стареющих эритроцитов больных ЛХ без ВИЧ инфекций происходит с выделением коротких альфа цепей глобина, которые обладают свойствами нейропептидов, они же стимулируют рост опухоли в культурах ткани.

Продолжается изучение роли ВЭБ в развитии ЛХ

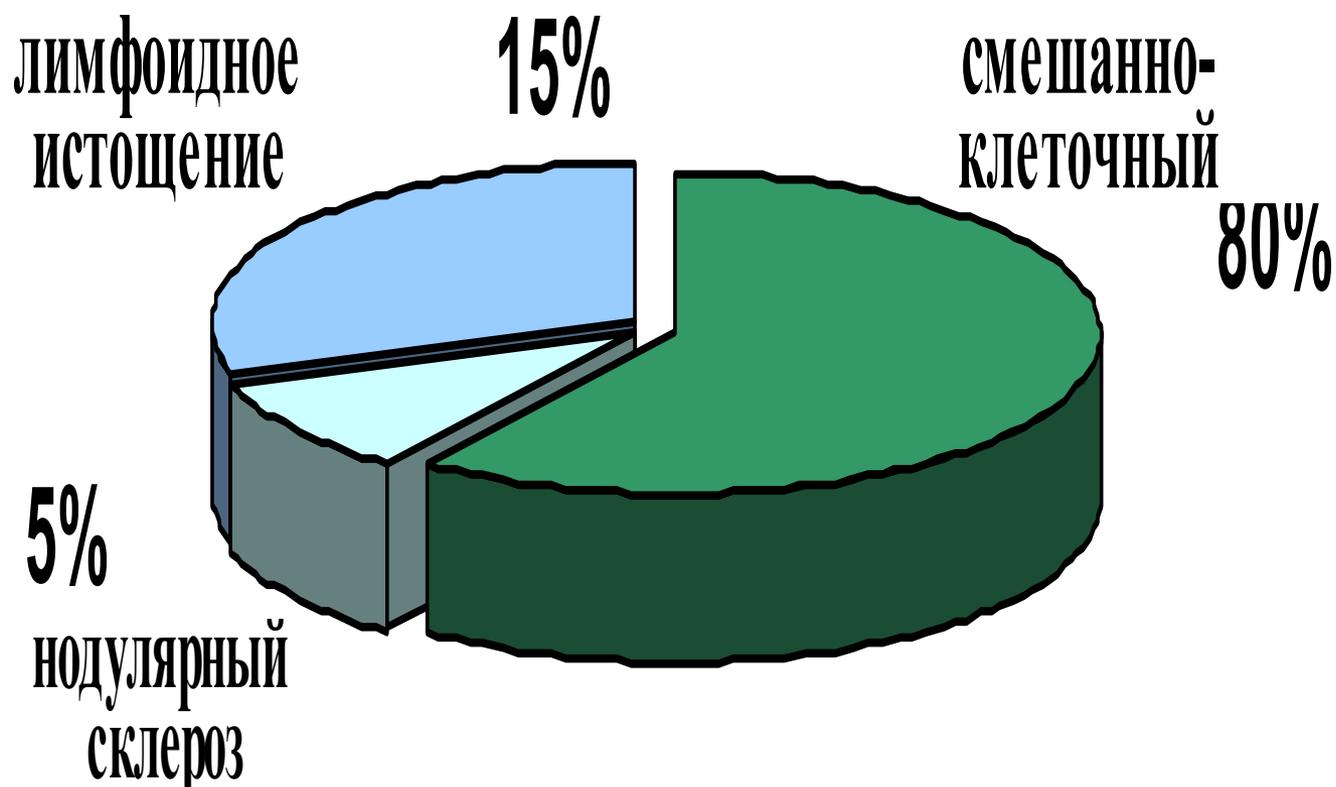
Уровень CD4 клеток в мкл и вирусная нагрузка копий РНК в мкл у 25
больных ЛХ - ВИЧ



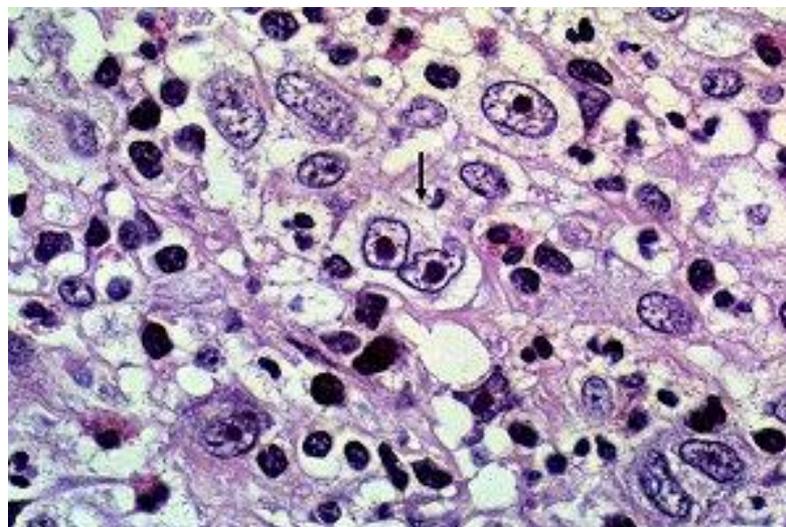
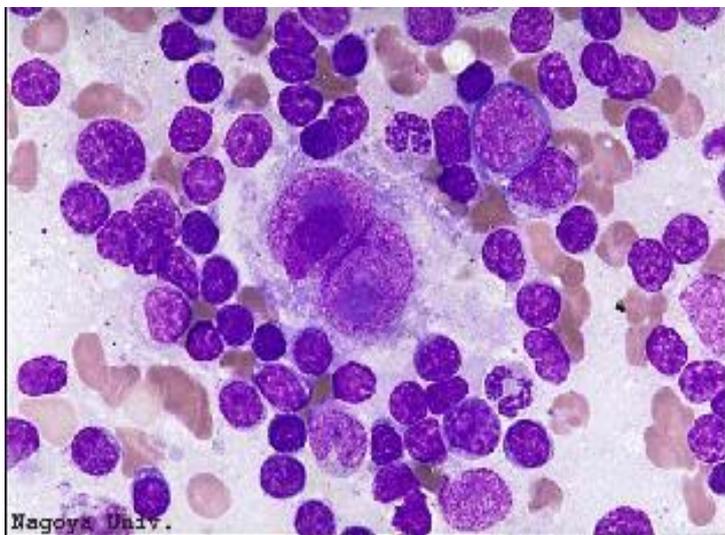
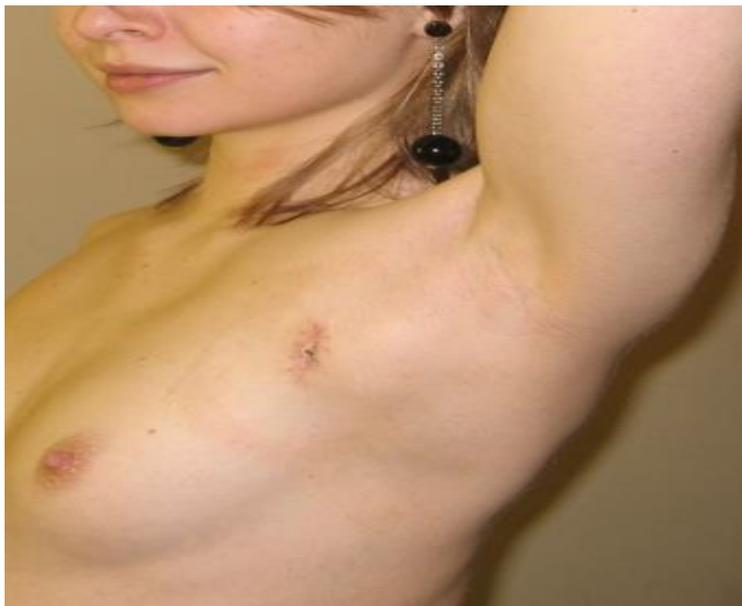
Стадия заболевания 24 больных ЛГР- СПИД



Морфологические варианты 24 больных ЛГР-СПИД



Лимфома Ходжкина - СПИД:

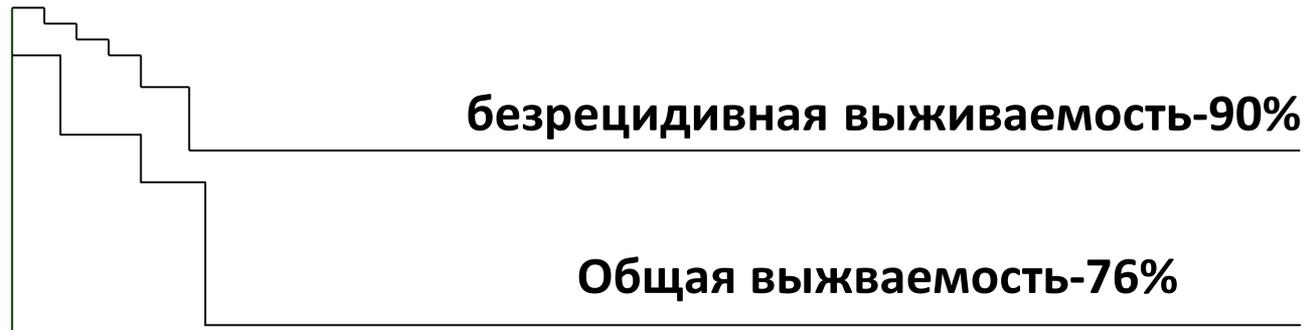


Лимфома Ходжкина-ВИЧ с поражением кожи

CD4 600 клеток ВН 0 на ВААРТ , ВЕАСОРР2
выздоровление



Общая и безрецидивная выживаемость 17 больных ЛГР-СПИД, получавших химиотерапию



безрецидивная выживаемость-90%

Общая выживаемость-76%

2002

2008

Беспигментная меланома у ВИЧ-инфицированного больного (наблюдение проф. И.В. Решетова, 2010)



Лимфома (ДВККЛ) у ВИЧ-инфицированного больного



Парез VII пары ЧМН справа у больного с ВИЧ-ассоциированной лимфомой ЦНС



ВИЧ-ассоциированная ДВККЛ



ВИЧ-ассоциированная ДВККЛ



ВИЧ-ассоциированная Беркитт лимфома



ВИЧ-ассоциированная Беркитт лимфома



ВИЧ-ассоциированная лимфома Ходжкина



ВИЧ-ассоциированная лимфома Ходжкина



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. 8 495 304 30 39
www.mknc.ru

ВИЧ-ассоциированная плазмобластная лимфома полости рта



ВИЧ-ассоциированная плазмобластная лимфома полости рта



ВИЧ-ассоциированная плазмобластная лимфома полости рта



ВИЧ-ассоциированная плазмобластная лимфома



ВИЧ-ассоциированная Т-лимфома кожи



ВИЧ-ассоциированная Т-лимфома кожи



ВИЧ-ассоциированная лимфома Ходжкина, HCV цирроз печени



ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



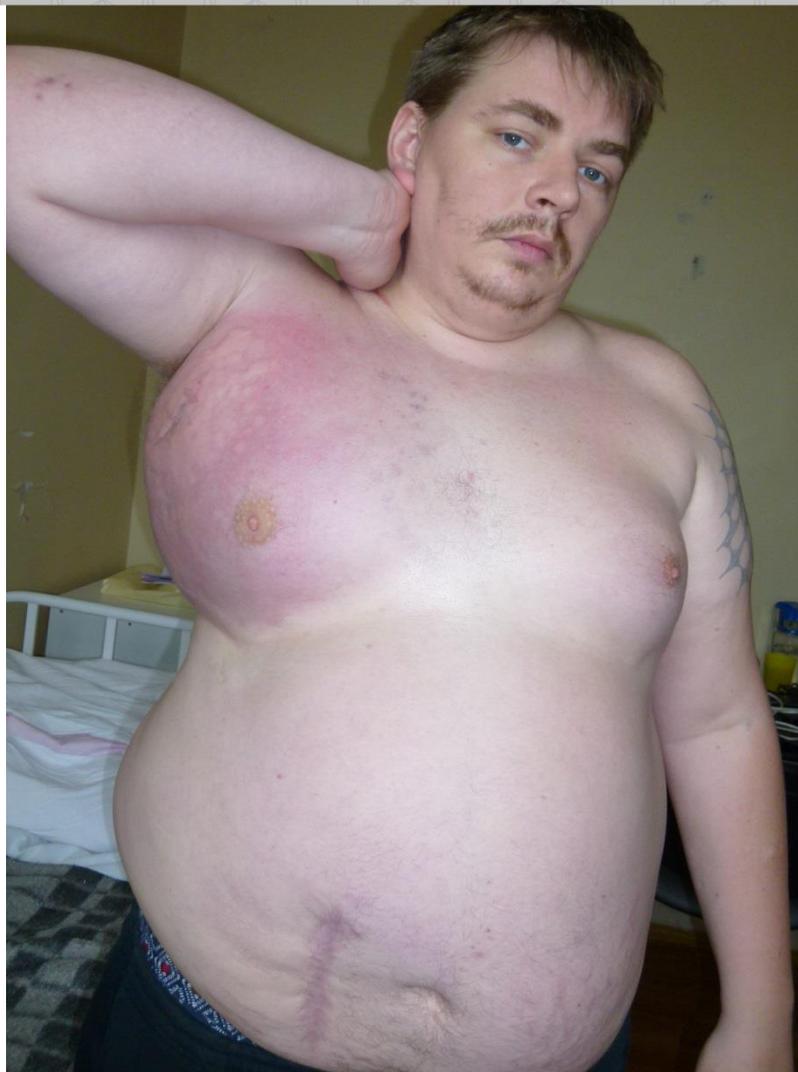
ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. 8 495 304 30 39
www.mknc.ru

ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта Резистентная к ПХТ



Московский
клинический
научный центр

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. 8 495 304 30 39
www.mknc.ru

ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта Резистентная к ПХТ



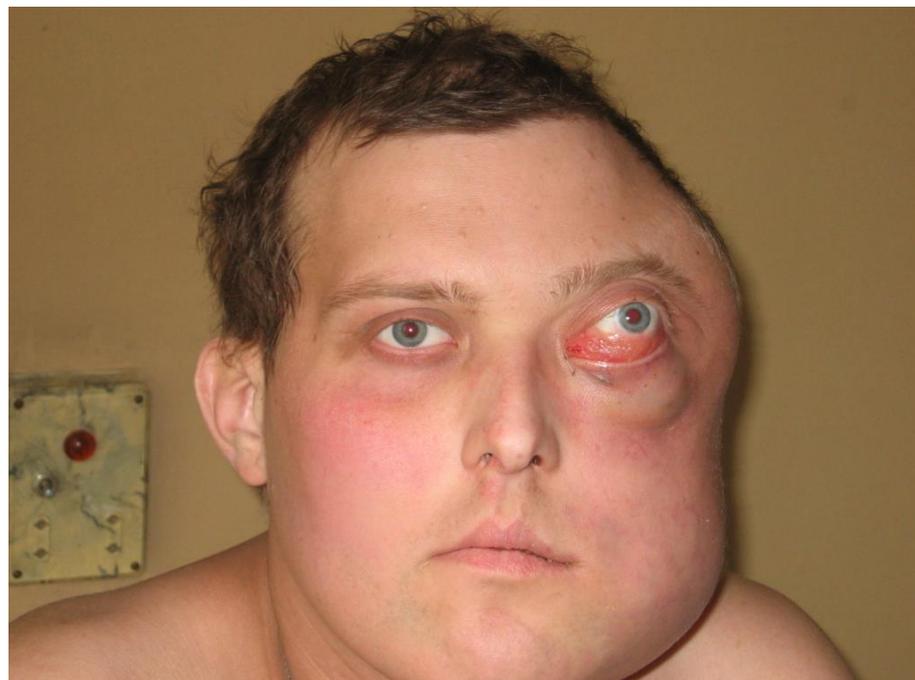
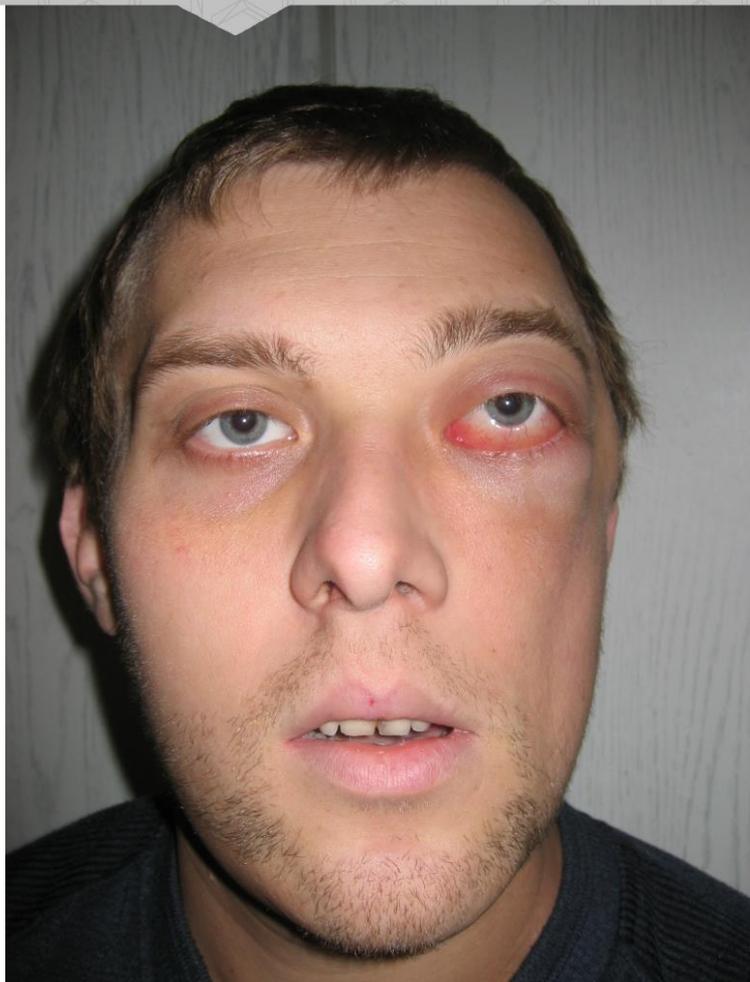
ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



ВИЧ-ассоциированная лимфома Беркитта



ВИЧ-ассоциированная плазмобластная лимфома



ВИЧ-ассоциированная Т-клеточная лимфома



ВИЧ-ассоциированная ДВККЛ желудка
тромбоцитопения после ПХТ, субсклералные кровоизлияния



Лимфома Беркитта прямой кишки, 35 лет при СПИД CD4-50 клеток
,ВН- 100 000 копий



**Благодарю за
внимание, коллеги**

