

УДК 616.24-002-036.1:[619.9:578.828.6]

В.В. НИКОЛЕНКО, И.В. ФЕЛЬДБЛЮМ, Н.Н. ВОРОБЬЕВА

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера,
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Серотипы *Streptococcus Pneumoniae*, обуславливающие развитие внебольничных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов

Николенко Вера Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, тел. (8342) 236-45-66, e-mail: vvn73@yandex.ru

Фельдблюм Ирина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии, тел. (8342) 236-45-66, e-mail: infec-perm@mail.ru

Воробьева Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, тел. (8342) 236-45-66, e-mail: infec-perm@mail.ru

В статье представлены результаты определения серотипов S. Pneumonia, циркулирующих среди ВИЧ-позитивных пациентов с внебольничными пневмониями. Обнаружено 11 разновидностей серотипов S. Pneumoniae, обусловивших развитие внебольничных пневмоний — 3, 4, 6ABC, 8, 11A/Д, 14, 19A, 19F, 23F, 35F, 47F, из них лидирующими были 3, 14, 19A и 23F. При пневмониях, осложнившихся инвазивными формами инфекции, зарегистрированы 1, 4, 6ABC и 16F серотипы. Получены данные о наличии штаммов, резистентных к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: ВИЧ-позитивные пациенты, серотипы S. Pneumonia.

V.V. NIKOLENKO, I.V. FELDBLYUM, N.N. VOROBYEVA

Perm State Medical Academy named after acad. E.A. Vagner, 26 Petropavlovskaya St., Perm,
Russian Federation, 614000

Streptococcus Pneumoniae serotypes causing the development of out-of-hospital pneumonia in HIV-infected patients

Nikolenko V. V. — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, tel. (8342) 236-45-66, e-mail: vvn73@yandex.ru

Feldblyum I.V. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Epidemiology with a course of Hygiene and Epidemiology, tel. (8342) 236-45-66, e-mail: infec-perm@mail.ru

Vorobyeva N.N. — D. Med. Sc., Professor of the Department of Infectious Diseases, tel. (8342) 236-45-66, e-mail: infec-perm@mail.ru

The article presents the results of determining S. pneumoniae serotypes, circulating among HIV-positive patients with out-of-hospital pneumonia. In HIV-positive individuals 11 variations of S. pneumoniae serotypes were found, which led to the development of out-of-hospital pneumonia — 3, 4, 6ABC, 8, 11A/D, 14, 19A, 19F, 23F, 35F, 47F, the leading of them were 3, 14, 19A and 23F. In patients with pneumonia complicated by invasive forms of infection, 1, 4, 6ABC and 16F serotypes were registered. Data on existence of strains, resistant to antibacterial preparations, are obtained.

Key words: HIV-positive patients, S. pneumoniae serotypes.

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается ухудшение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в связи с тем, что показатели заболеваемости не только сохраняются на высоком уровне, но и характеризуются тенденцией к росту, увеличивается смертность, наблюдается переход эпидемии из концентрированной стадии (уязвимые

группы) в генерализованную. Пермский край является территорией риска по распространенности данной нозологии. Регион входит в десятку лидеров по показателю заболеваемости, который по итогам 2013 года составил 88,0 на 100000 населения, в 1,6 раза превысив аналогичный показатель по России в целом — 54,3 на 100000 населения. ВИЧ-позитивные



пациенты рассматриваются сегодня как группа риска по пневмококковой инфекции, заболеваемость среди них составляет 5,5 на 100 человек в год против 0,9 на 100 у пациентов без ВИЧ-инфекции, что требует их первоочередной вакцинации [1, 2].

Вакцинация признана основным методом борьбы с данной нозологией. Многообразие серотипов *S. Pneumoniae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, и различный серотипный состав пневмококковых вакцин, зарегистрированных в установленном порядке в России, диктуют необходимость проведения исследований по оценке широты распространения и серотипного пейзажа пневмококков на конкретной территории [3, 4].

Цель исследования — определение серотипов *S. Pneumoniae*, обуславливающих развитие внебольничных пневмоний у ВИЧ-позитивных пациентов.

Материалы и методы

Серотиповой состав пневмококков был изучен у ВИЧ-инфицированных пациентов в исследовании «случай — контроль». Группу «случай» составили 32 ВИЧ-позитивных пациента с внебольничными пневмониями, госпитализированных в Краевую клиническую инфекционную больницу г. Перми в 4А и 4Б стадии заболевания, фазе прогрессирования, без антиретровирусной терапии. В группу «контроль» были включены 32 ВИЧ-негативных пациента с внебольничными пневмониями. Группы «случай» и «контроль» были стандартизованы по диагнозу, полу, возрасту.

Пневмококк выделяли классическим бактериологическим методом из крови, спинномозговой жидкости (СМЖ), мокроты. Для выявления патогена использовали кровяной агар с добавлением 5%-ной дефибрированной человеческой крови. Инкубация выполнялась в эксикаторе при температуре 35°C в течение 24 часов. Идентификация пневмококков производилась на основании морфотинкториальных, культуральных и антигенных свойств. Типирование изолятов осуществлялось методом ПЦР, предложенным Paietal [5] и модифицированным Сидоренко [6] на базе НИИ Детских инфекций ФМБА (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов выполняли на основе методов непараметрической статистики с расчетом средней арифметической и достоверности различий с помощью критерия Стьюдента, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе ВИЧ-позитивных лиц поражение респираторного тракта, обусловленное *S. Pneumoniae*, наблюдалось в 100% случаев. У 24 пациентов (75,1%) была диагностирована неосложненная внебольничная пневмококковая пневмония, у 8 (24,9%) — развились осложнения: у 5 (15,6%) — гнойный менингит, у 3 (9,3%) — пневмококковый сепсис. От этих больных были получены 36 изолятов *S. Pneumoniae*. Большинство возбудителей выделено из мокроты — 28, из СМЖ — 5, из крови — 3.

В группе ВИЧ-негативных пациентов от 32 больных с внебольничными пневмониями получено 34 изолята возбудителя, так как в одном случае развилась диссеминация инфекции с поражением оболочек головного мозга, а в другом с развитием гнойного менингита и сепсиса.

У ВИЧ-позитивных лиц пневмонии были вызваны 11-ю серотипами *S. Pneumoniae*: 3, 4, 6ABC, 8,

11А/Д, 14, 19А, 19F, 23F, 35F, 47F. По частоте встречаемости лидировали 3, 14, 19А и 23F серотипы (11,1; 8,3; 16,6 и 11,1% соответственно).

У ВИЧ-негативных больных с пневмониями, протекающими без осложнений, выявлено лишь 5 серотипов: 3 серотип — в 14,7% случаев, 6А/В/С — в 26,4%, 15АF — в 17,6%, 19А — в 14,7%, 19F — в 17,6%.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и осложнениями в виде гнойного менингита наиболее часто определялся серотип 6ABC: в 4 из 5 зарегистрированных случаев, в одном случае верифицирован *S. pneumoniae* 16F. Примечательно, что доминирующий патоген 6ABC, по данным зарубежной литературы, встречается как один из семи лидирующих серотипов, наиболее часто циркулирующих в США у другой неустойчивой в плане иммунодефицита группы — детей до 6 лет [7].

У ВИЧ-негативных пациентов при исследовании ликвора выделен 15 АF серотип (2,9%). У одного пациента с гнойным менингитом в спинномозговой жидкости обнаружен 8-й серотип, а в крови — серотип 6А/В/С, что указывает на возможность содружественного поражения пневмококками различных серотипов одного макроорганизма с развитием двух инвазивных форм инфекции.

У 3 ВИЧ-позитивных пациентов был диагностирован пневмококковый сепсис. Генерализации инфекции способствовали 1-й и 4-й серотипы *S. pneumoniae*, что подтверждается и зарубежными данными, указывающими на развитие инвазивных форм, вызванных этими возбудителями [8].

Таким образом, обращает внимание тот факт, что у ВИЧ-позитивных пациентов пейзаж пневмококков, обусловивших развитие внебольничных пневмоний и их осложнений, значительно разнообразнее: 12 против 5 серотипов в группе ВИЧ-негативных пациентов с внебольничными пневмониями пневмококковой этиологии. При этом в обеих группах лидирующие позиции занимали 3-й, 6ABC, 19А серотипы.

Следует отметить, что если, по данным отечественных и зарубежных авторов, серотипы 14, 19А и 23F во всех регионах мира вызывают в основном инвазивные формы [9, 10], то в нашем исследовании они определялись у ВИЧ-инфицированных лиц с поражением дыхательной системы, т.е. при неинвазивной патологии. Как известно, указанные серотипы характеризуются как антибиотикоустойчивые штаммы [11]. Оценка устойчивости *S. pneumoniae* к химиопрепаратам у обследованных нами пациентов с ВИЧ-инфекцией показала, что в 5,5% случаев серотипы оказались умеренно резистентны к азитромицину, в 8,3% — к кларитромицину и в 2,7% — к цефтриаксону, что также создает дополнительные трудности в терапии иммунодефицитных лиц.

Согласно исследованиям различных авторов, тяжесть течения внебольничных пневмоний во многом определяется серогруппой пневмококка. Так, Катосовой Л.К. (1990) показано, что неосложненные формы острой пневмонии в России чаще вызывают пневмококки сероваров 15, 18, 21, 23, 34, 37 и 42, а осложненные — 3, 4, 5, 7, 10, 14 и 21 [12, 13]. Наиболее тяжело, с деструктивными процессами в легочной ткани, протекают пневмонии, обусловленные типами 3, 9, 12, 14. При инфекциях, возбудителями которых являются серотипы 1, 6 и 9, деструкция легких развивалась в 20% случаев [8, 13], а при 3-м, 5-м и 14-м сероварах — в 60,6% случаев [8]. В наших наблюдениях патология дыхательной системы, вызванная 3-м, 6ABC, 14-м серотипами *S. pneumoniae* была зарегистрирована у



всех пациентов с ВИЧ-инфекцией в 4А и 4Б стадиях заболевания, имела тяжелое течение с двусторонним поражением легочной ткани. У большинства из них (85%) отмечалось наличие плеврального выпота, в 68% случаев имело место раннее развитие дыхательной недостаточности.

Следовательно, серотипы *S. pneumoniae*, зарегистрированные в группе иммунодефицитных лиц, характеризуются высокой вирулентностью и вызывают тяжелые поражения легочной ткани.

Серотип 1, выделенный у ВИЧ-инфицированных лиц из мокроты и крови, как известно, способствует развитию манифестной формы заболевания, а не носительства. Его доля варьирует в разных странах от 5,5 до 32% [8].

Спектр серотипов, выделенный у ВИЧ-положительных пациентов, совпадал с таковым у другой иммунодефицитной группы — у детей до 3 лет с внебольничными пневмониями, где преимущественно обнаруживаются пневмококки 6-й и 19-й серогрупп [13]. Также доказанным фактом являются результаты, полученные в Российской Федерации, о том, что распространенные среди носителей серогруппы чаще всего вызывают пневмонию у детей раннего возраста [12].

Сопоставление серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у ВИЧ-положительных пациентов с пейзажем пневмококков, циркулирующих среди населения г. Перми, в целом не выявило отличий по ведущим видам патогенна [14]. Однако спектр серотипов, выявленных в иммунодефицитной группе, в 2,4 раза ($p < 0,05$) обширнее, чем у пациентов без патологии

иммунитета, следовательно, данная группа максимально подвержена инфицированию *S. pneumoniae* с последующим развитием патологического процесса, в отличие от группы сравнения, и нуждается в специфической профилактики заболевания.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы конъюгированные и полисахаридные пневмококковые вакцины. Конъюгированные вакцины — 7-валентная (PCV7), 10-валентная (PCV 10), 13-валентная (PCV 13), перекрывают верифицированные нами серотипы только на 30,7; 46,1 и 38,4% соответственно. Наибольшее количество серотипов, выявленных у ВИЧ-положительных пациентов, содержится в полисахаридной поливалентной пневмококковой вакцине, имеющей в своем составе очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 разновидности пневмококка: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Данная вакцина содержит 86,9% серотипов, циркулирующих на территории Пермского края у ВИЧ-инфицированных лиц.

Таким образом, с одной стороны, подавляющее большинство диагностированных серотипов указывает на необходимость иммунизации пациентов с ВИЧ-инфекцией медицинским иммунобиологическим препаратом с большим количеством антигенов, с другой стороны, интенсивная супрессия иммунной системы и развитие тяжелого течения болезни требуют введения конъюгированных вакцин, формирующих более длительный и напряженный иммунный ответ, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. Bacteria pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — № 333. — P. 845-851.
- Барлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010. — М., 2010. — 494 с.
- Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П. и др. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. — М., 2013. — 278 с.
- Катосова Л.К., Кешикбаева А.А., Батура А.П. Серотипы пневмококков у детей с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями легких и у здоровых // *Журнал микробиологии.* — 1987. — № 1. — С. 29-36.
- Pai R., Gertz R.E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates // *J. Clin. Microbiol.* — 2006. — № 44. — P. 124-131.
- Сидоренко С.В., Савинова Т.А., Ильина Е.Н. и др. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2011. — Т. 56, № 5. — С. 11-18.
- Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine // *MMWR Recommendation Report.* — 2010. — 59 RR-11. — P. 18.

REFERENCES

- Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. Bacteria pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.*, 1995, no. 333, pp. 845-851.
- Barlett D., Gallant D., Fam P. *Klinicheskie aspekty VICH-infektsii 2009-2010* [Clinical aspects of HIV infection 2009-2010]. Moscow, 2010. 494 p.
- Briko N.I., Simonova E.G., Kostinov M.P. et al. *Immunoprofilaktika pnevmokokkovykh infektsiy* [Immunization pneumococcal infections]. Moscow, 2013. 278 p.
- Katosova L.K., Keshikbaeva A.A., Batur A.P. Serotypes of pneumococci in children with acute and chronic inflammatory lung diseases and healthy. *Zhurnal mikrobiologii*, 1987, no. 1, pp. 29-36 (in Russ.).
- Pai R., Gertz R.E., Beall B. Sequential multiplex PCR approach determining capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, no. 44, pp. 124-131.
- Sidorenko S.V., Savinova T.A., Il'ina E.N. et al. Population structure of pneumococci with reduced susceptibility to penicillin and prospects antipneumococcal vaccination to contain the spread of antimicrobial resistance. *Antibiotiki i khimioterapiya*, 2011, vol. 56, no. 5, pp. 11-18 (in Russ.).
- Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugated vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Recommendation Report*, 2010, 59 RR-11, p. 18.

lent pneumococcal polysaccharide vaccine // *MMWR Recommendation Report.* — 2010. — 59 RR-11. — P. 18.

- Hausdorff W.P. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease // *Vaccine.* — 2007. — Vol. 25, № 1. — P. 2406.
- Покровский В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. — М., 2006. — 544 с.
- Inostroza J., Vinet A.M., Retamal G. Influence of patient age on *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2001. — Vol. 8, № 3. — P. 556-559.
- Козлов П.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее // Смоленская медицинская академия. — 2010. — 127 с.
- Катосова Л.К. Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1990. — 48 с.
- Кешикбаева А.А. Клинико-микробиологическая характеристика острых пневмоний у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 18 с.
- Фельдблюм И.В., Семериков В.В., Голоднова С.О. и др. Результаты серотипирования штаммов *Str. pneumoniae* циркулирующих на территории г. Перми // <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-3-14.pdf>.

8. Hausdorff W.P. The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no. 1, p. 2406.

- Pokrovskiy V.I., Briko N.I., Ryapis L.A. *Streptokokki i streptokokkoz* [Streptococci and streptococcosis]. Moscow, 2006. 544 p.
- Inostroza J., Vinet A.M., Retamal G. Influence of patient age on *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive disease. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 3, pp. 556-559.
- Kozlov P.S. *Pnevmokokki: uroki proshlogo - vzglyad v budushchee* [Pneumococci: Lessons from the Past - Looking to the Future]. Smolenskaya meditsinskaya akademiya, 2010. 127 p.
- Katosova L.K. *Kliniko-biologicheskaya otsenka pnevmotropnoy flory pri ostryykh i khronicheskikh bronholegочных болезнях u detey: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk* [Clinical and biological assessment pneumotropic flora in acute and chronic bronchopulmonary diseases in children. Synopsis of dis. Dr med. sci.]. Moscow, 1990. 48 p.
- Keshikbaeva A.A. *Kliniko-mikrobiologicheskaya kharakteristika ostryykh pnevmoniy u detey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Clinical and microbiological characteristics of acute pneumonia in children. Synopsis of dis. PhD med. sci.]. M., 1986. 18 p.
- Fel'dblyum I.V., Semerikov V.V., Golodnova S.O. et al. *Rezultaty serotipirovaniya shtammov Str. pneumoniae tsirkuliruyushchikh na territorii Permi* [Serotype strains results *Str. pneumoniae* circulating in the city of Perm], available at: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-3-14.pdf>