

# Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов

А.В. Жестков<sup>1</sup>, М.О. Золотов<sup>1</sup>, А.В. Лямин<sup>1</sup>, О.В. Борисова<sup>1</sup>, О.Э. Чернова<sup>2</sup>, Л.В. Лимарева<sup>1</sup>, Д.Д. Исмагуллин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Самара, Россия

## Резюме

**Цель.** Оценить влияние 13-валентной пневмококковой вакцины (ПКВ13) на состав микрофлоры верхних дыхательных путей и показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Материалы и методы.** В исследование включены 100 больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов проводились иммунологическое обследование (определение уровня CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ лимфоцитов) и сбор биоматериала с задней стенки глотки для микробиологического исследования. После получения результатов обследований внутримышечно вводилась ПКВ13. Через 7 дней после введения вакцины осуществлялась оценка нежелательных явлений, через 3 мес повторно проводились микробиологическое и иммунологическое обследования.

**Результаты.** Сразу после введения ПКВ13 болезненность во время введения ощущали 5% пациентов. Местные реакции зарегистрированы у 6 пациентов. У одного участника отмечался подъем температуры до 38,3°C в течение 2 сут. До проведения вакцинопрофилактики у больных высеяно 16 штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Через 3 мес после введения ПКВ13 пневмококк выделен и идентифицирован у 8 пациентов. Проведенное до иммунизации иммунологическое обследование лиц, живущих с ВИЧ, выявило нарушения во всех исследуемых клеточных факторах иммунной системы. Через 3 мес после проведения иммунизации медиана уровня всех исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов стала выше довакцинального уровня.

**Обсуждение.** Использование ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных пациентов является безопасным способом профилактики пневмококковых инфекций. Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о высоком риске возникновения пневмококковых инфекций у ВИЧ-положительных пациентов. Выявлена тенденция снижения уровня носительства *S. pneumoniae* (в 2 раза с 16 до 8 штаммов) через 3 мес после введения ПКВ13. Обращает на себя внимание высокий уровень носительства энтеробактерий у ВИЧ-положительных пациентов. Отмечается выраженный положительный эффект от использования ПКВ13 у ВИЧ-положительных пациентов на клеточные факторы иммунной системы.

**Заключение.** Использование ПКВ13 является безопасным и эффективным методом профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*.

**Ключевые слова:** *Streptococcus pneumoniae*, ПКВ13, вакцинопрофилактика, ВИЧ-инфицированные, энтеробактерии.

**Для цитирования:** Жестков А.В., Золотов М.О., Лямин А.В. и др. Опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11): 38–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000861

## Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients

A.V. Zhestkov<sup>1</sup>, M.O. Zolotov<sup>1</sup>, A.V. Lyamin<sup>1</sup>, O.V. Borisova<sup>1</sup>, O.E. Chernova<sup>2</sup>, L.V. Limareva<sup>1</sup>, D.D. Ismatullin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, Samara, Russia

**Aim.** Evaluate the effect of PCV13 vaccination on the composition of the microflora of the upper respiratory tract and the immune system in HIV-infected patients.

**Materials and methods.** 100 patients with HIV-infection were included in the study. The patients underwent immunological examination and the collection of biomaterial from the posterior pharyngeal wall for microbiological examination. After obtaining the results of the examinations, PCV13 was intramuscularly administered. 7 days after the introduction of the vaccine, an assessment of adverse events was carried out, after 3 months, microbiological and immunological examinations were repeated.

**Results.** Immediately after the administration of PCV13, 5% of patients felt pain during the administration. Local reactions were reported in 6 patients. One participant showed a rise in temperature to 38.3°C over 2 days. Before vaccination, 16 strains of *S. pneumoniae* were seeded in patients. 3 months after the administration of PCV13, pneumococcus was isolated in 8 patients. 3 months after immunization, the median level of populations and subpopulations of lymphocytes became higher than the pre-vaccination.

**Discussion.** Our results show high risk of pneumococcal infections in HIV-positive patients. A tendency towards a decrease in the level of *S. pneumoniae* carriage was revealed 3 months after the administration of PCV13. The high level of enterobacteria carriage in HIV-positive patients is noteworthy. There is a pronounced positive effect from the use of PCV13 in HIV-positive patients on cellular factors of the immune system.

**Conclusion.** The use of PCV13 is a safe and effective method for the prevention of *S. pneumoniae* infections.

**Keywords:** *Streptococcus pneumoniae*, PCV13, vaccination, HIV-infected, enterobacteria.

**For citation:** Zhestkov A.V., Zolotov M.O., Lyamin A.V., et al. Experience with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in HIV-infected patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11): 38–44. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000861

ЛЖВ – лицо, живущее с ВИЧ  
НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии  
ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая вакцина

ППВ23 – 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина  
Ig – иммуноглобулин

Проблема ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности более 35 лет. За это время от осложнений данного заболевания погибли более 35 млн человек [1]. К основным заболеваниям, приводящим к смерти лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), относятся: туберкулез (32,4%), другие поражения респираторного тракта (12,0%), болезни печени (8,7%) и пр. [2]. В целом различные поражения бронхолегочной системы встречаются у 25–60% ВИЧ-инфицированных [3]. К типичным осложнениям ВИЧ-инфекции со стороны органов дыхания относятся: туберкулез, пневмония, опухоли (лимфомы), легочная гипертензия [4]. При этом внебольничная пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний у ЛЖВ, снижает качество жизни и увеличивает риск возникновения летального исхода у данной группы пациентов.

В литературе отмечается взаимосвязь между уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов периферической крови и инфекционным агентом, вызывающим поражение легочной ткани. Так, при количестве Т-хелперов более 500 клеток в 1 мкл крови в основном встречаются бронхиты (вирусные или бактериальные) и пневмонии бактериальной этиологии. При уровне CD3+CD4+ клеток 200–500 кл/мкл повышается риск развития туберкулеза легких. Снижение данной субпопуляции лимфоцитов менее 200 кл/мкл приводит к развитию цитомегаловирусной инфекции, пневмоцистной пневмонии, токсоплазмоза [5].

В разных странах проведены исследования, в которых изучали основных возбудителей пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным зарубежных авторов, одним из основных возбудителей пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов является *Streptococcus pneumoniae*. Также отмечается высокая роль грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila* [6, 7].

В Российской Федерации наиболее часто встречающиеся бактериальные патогены, вызывающие поражение легочной ткани у ЛЖВ, – *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Также обнаруживаются *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*. При этом в 10–30% случаев в мокроте ВИЧ-положительных пациентов обнаруживается несколько возбудителей, что усложняет лечение таких больных [8, 9].

Известно, что основным механизмом возникновения пневмонии является аспирация содержимого ротоглотки. Следовательно, колонизация верхних дыхательных путей (ВДП) такими условно-патогенными микроорганизмами, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и дру-

гие, увеличивает риск возникновения пневмонии. В одном из российских исследований продемонстрирован высокий уровень колонизации ВДП грамотрицательными бактериями (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*), *S. pneumoniae* и дрожжеподобными грибами у ЛЖВ, в то время как у ВИЧ-отрицательных пациентов обнаружены *Staphylococcus aureus* spp. и микрококки [10].

При этом всеми авторами признается основная роль *S. pneumoniae* как возбудителя пневмонии у ВИЧ-инфицированных. Даже после использования антиретровирусной терапии риск развития инвазивной пневмококковой инфекции у ЛЖВ в 35 раз выше, чем у лиц без ВИЧ [11].

*S. pneumoniae* – грамположительные кокки, в мазке располагаются цепочками или парами [12]. Полисахаридная капсула пневмококка защищает возбудителя от воздействия факторов иммунной системы организма-хозяина, является одним из главных факторов патогенности [13]. Именно антигены, которые входят в состав капсулы, определяют серотип пневмококка. Выявлено более 90 различных серотипов *S. pneumoniae*, при этом более 20 из них могут вызывать заболевания у человека [14].

Выделяют инвазивные (пневмония с бактериемией, менингит) и неинвазивные (отит, синусит, пневмония) формы пневмококковой инфекции. Однако поддержание циркуляции микроорганизма в популяции осуществляется за счет бессимптомного носительства возбудителя [15].

В зависимости от серотипа пневмококка меняются инвазивность штамма и тяжесть вызываемого им заболевания. Так, большая толщина капсулы способствует более выраженной защите микроорганизма от иммунной системы хозяина, но препятствует проникновению возбудителя за пределы слизистой оболочки ВДП. Однако если патогену все-таки удается осуществить инвазию, то заболевание протекает тяжелее по сравнению со штаммами с меньшей толщиной капсулы. Наибольшая толщина полисахаридной капсулы характерна для таких серотипов *S. pneumoniae*, как 6А, 6В, 9V, 14, 19А, 23F и др. [14].

В последние годы отмечается рост устойчивости пневмококка к антибактериальным лекарственным препаратам. В исследовании, проведенном в России, показано увеличение резистентности возбудителя к пенициллину (48%) и макролидам (30%). А больше 1/3 из выделенных штаммов (37%) имело множественную лекарственную устойчивость [13].

Основным способом профилактики пневмококковых инфекций является вакцинация. В настоящее время существует два типа вакцин: полисахаридная и конъюгированная [16]. В состав полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23) входят очищенные полисахариды капсулы 23 наиболее часто встречающихся штаммов *S. pneumoniae*. ППВ23 является безопасным и эффективным средством профилактики пневмококковых инфекций. Однако антигены, входящие в состав вакцины, тимуснезависимые, поэтому практически не стимулируют формирование клеток иммунологической памяти, что приводит к необходимости ревакцинации через 5 лет [15].

Позже разработали возможность формирования клеток иммунологической памяти для полисахаридных антигенов вакцины благодаря конъюгации их с белком-носителем. Об-

#### Сведения об авторах:

*Жестков Александр Викторович* – д.м.н, проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-3960-830X

*Лямин Артем Викторович* – к.м.н., доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-5905-1895

*Борисова Ольга Вячеславовна* – д.м.н., проф. каф. детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-1430-6708

*Чернова Оксана Эдуардовна* – к.м.н., глав. врач ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». ORCID: 0000-0003-4600-0738

*Лимарева Лариса Владимировна* – д.б.н, проф. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, дир. Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0003-4529-5896

*Исматуллин Данир Дамирович* – ассистент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-4283-907X

#### Контактная информация:

*Золотов Максим Олегович* – очный аспирант каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ. Тел.: +7(927)718-73-93; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4806-050X

разование такой связи вызывает активацию клеточного звена иммунной системы и приводит к развитию напряженного иммунитета [17]. Данное открытие положило начало новому типу вакцин – конъюгированных (ПКВ). Последним созданным вакцинным препаратом против *S. pneumoniae* является 13-валентная пневмококковая вакцина (ПКВ13). Антигены, содержащиеся в ПКВ13, вызывают активный напряженный иммунитет против 13 основных серотипов микроорганизма, в том числе вызывающих наиболее тяжелые формы инфекции (6А, 6В, 9V, 14, 19А, 23F). Препарат не требует повторного введения у взрослых пациентов, а также снижает носительство возбудителя.

Зарубежными авторами показаны безопасность и эффективность использования ПКВ13 у иммунокомпрометированных пациентов. Так, в США проведено исследование по иммунизации взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией. Вводилось 3 дозы вакцины с полугодовым интервалом. После первой инъекции выявлено увеличение уровней иммуноглобулина (Ig)G ко всем антигенам, входящим в состав вакцины. Однако даже после третьей дозы ПКВ13 иммунный ответ на вакцину у ЛЖВ был ниже, чем у здоровых взрослых старше 50 лет после однократного введения препарата [18].

В исследовании, проведенном в Южной Африке и Румынии, также использовали 3 дозы вакцины, но интервал между введением составил 1 мес. Доказано, что однократная иммунизация ПКВ13 вызывает значительное увеличение IgG и опсонифицирующих антител к антигенам препарата. Однако следующие введения увеличивали уровень Ig незначительно [19]. При этом нами не обнаружено данных по использованию ПКВ13 у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ.

Таким образом, высокая частота пневмонии в совокупности с нарушениями в иммунной системе у ВИЧ-положительных пациентов способствуют возникновению неинвазивных и инвазивных форм пневмококковой инфекции, приводят к затяжному течению болезни и затрудняют лечение данной группы пациентов. Одним из основных способов предотвращения развития заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae*, является вакцинация. Однако необходимо большее количество исследований по использованию 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у ЛЖВ.

**Цель исследования** – оценить влияние ПКВ13 на состав микрофлоры ВДП и показатели иммунной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

## Материалы и методы

В исследование включены 100 больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов проводились взятие крови для определения общего анализа крови с лейкоцитарной формулой, иммунологического обследования (определение уровней CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ лимфоцитов) и сбор биоматериала с задней стенки глотки для микробиологического исследования. После проведения диагностических манипуляций и получения результатов иммунограммы в дельтовидную мышцу плеча вводилась ПКВ13. Через 7 дней после введения вакцины производилась оценка нежелательных явлений. Через 3 мес после иммунизации повторно осуществляли микробиологическое и иммунологическое обследование.

Обследованы пациенты в возрасте от 28 до 71 года с равномерным распределением по полу (50% мужчин и 50% женщин). Медиана – 39,5 года (25-й перцентиль – 35,0; 75-й перцентиль – 46,0).

Больные находились на различных стадиях заболевания (приказ Минздравсоцразвития России от 17.03.2006 №166): 3 (4%), 4А (80%), 4Б (15%) и 4В (1%). Длительность ВИЧ-инфекции у обследованных варьировала от 6 мес до 30 лет. Медиана – 6,00 года, 25-й перцентиль – 3,00; 75-й перцентиль – 10,75.

Все участники исследования принимали антиретровирусную терапию не менее 6 мес. В лечении пациентов применялись следующие группы препаратов: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – тенофовир, ламивудин, زيدовудин; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – эфавиренз, рилпивирин, этравирин; ингибиторы протеазы – атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир; ингибиторы интегразы – долутегравир, ралтегравир в различных комбинациях согласно клиническим рекомендациям (клинические рекомендации Минздрава России «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2019).

Для проведения микробиологического исследования взятие биоматериала и его транспортировка проводились согласно МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» (2005 г.). Взятие мазка с задней стенки глотки осуществлялось стерильным ватным тампоном. В пробирке с транспортной средой материал доставлялся в бактериологическую лабораторию. После проведения пробоподготовки выполнялся посев биоматериала на питательные среды (универсальные хромогенные среды, шоколадный и кровяной агар, агар Сабура). Культивирование микроорганизмов осуществлялось 48 ч в микроаэрофильных условиях при температуре 37°C. Идентификация выделенных штаммов осуществлялась методом MALDI-ToF масс-спектрометрии. Для обнаружения *S. pneumoniae* применялись дополнительные тесты с оптохином и желчью. Серотипирование выделенных пневмококков не проводилось. Всего высеяно и идентифицировано 778 штаммов микроорганизмов.

Для выполнения иммунологического исследования крови в утренние часы натощак осуществлялось взятие венозной крови из периферической вены в стерильную вакуумную пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Далее методом проточной цитометрии проводилось определение популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+). Исследование иммунограммы выполняли перед вакцинацией и через 3 мес после введения ПКВ13. Иммунизация осуществлялась пациентам с уровнем CD3+CD4+ клеток выше 50 кл/мкл и вирусной нагрузкой менее 50 000 коп/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS. Statistics 22.0. Для изучения нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. В нашей выборке выявлено неправильное распределение, поэтому для сравнения групп применялись методы непараметрической статистики. Исследование связанных выборок осуществлялось с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок или Мак-Немара. Критическое значение уровня значимости ( $p$ ) принималось менее 0,05.

## Результаты

Сразу после введения ПКВ13 проводился опрос участников исследования для выявления болезненности во время введения вакцины. Данный симптом зафиксирован у 5% пациентов. Через 7 дней после иммунизации осуществлялась оценка местных и системных поствакцинальных осложнений. Участники опрошены на предмет повышения температу-

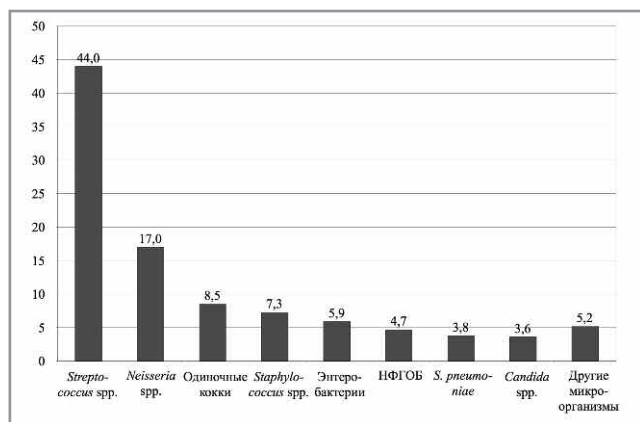


Рис. 1. Доля высева различных представителей микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов от общего количества выделенных штаммов до вакцинации (%).

туры тела, болезненности, отека, зуда в месте введения препарата, появления системных аллергических реакций (острая крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок). Местные реакции зарегистрированы у 6 пациентов из 100. Гиперемия кожи в месте инъекции выявлена у одного пациента. Боль и покраснение отмечались у 2 обследованных. Гиперемия и зуд места введения выявлены у одного участника исследования. Только болезненность в месте инъекции отмечали 2 пациента. Для купирования зуда кожи в месте введения один участник перорально использовал антигистаминный препарат I поколения однократно. Остальные участники не принимали дополнительных мер для снятия осложнений, местные проявления у них проходили самостоятельно в течение 1–3 сут. У одного участника отмечался подъем температуры до 38,3°C в течение 2 сут. Обследуемый принимал парацетамол 500 мг на ночь дважды. Системных аллергических реакций на вакцину не зарегистрировано. В исследовании не зафиксировано выраженных отличий в частоте возникновения нежелательных реакций на препарат у пациентов с различным уровнем Т-хелперов.

При оценке эффективности проведения антиретровирусной терапии получены следующие результаты. Вирусологическая эффективность (снижение вирусной нагрузки ниже предела обнаружения) выявлена у 79 участников исследования. Из 21 обследованного с определяемым значением вирусной РНК в крови у 7 количество Т-хелперов было ниже 200 кл/мкл, у 6 ЛЖВ уровень CD3+CD4+ клеток в диапазоне 200–349 кл/мкл, у 3 пациентов количество данной субпопуляции – 350–499 кл/мкл, у 5 больных с нормальным значением CD3+CD4+ лимфоцитов. При этом иммунологическая эффективность (нормализация уровня Т-хелперов) не выявлена у 41 участника с неопределяемой вирусной нагрузкой.

Микробиологическое исследование выявило следующие результаты. Всего выделено 30 родов микроорганизмов. Так, идентифицированы грамположительные бактерии: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* spp., семейство *Micrococcaceae* (*Micrococcus* spp., *Rothia* spp.), *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp. Среди представителей грамотрицательной флоры – *Neisseria* spp., *Chryseobacter* spp., *Sphingomonas* spp., *Pseudomonas* spp., порядок *Enterobacterales* (*E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp. и др.); *Haemophilus* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp. Также обнаружены грибы рода *Candida* и актиномицеты (*Actinomyces oris*).

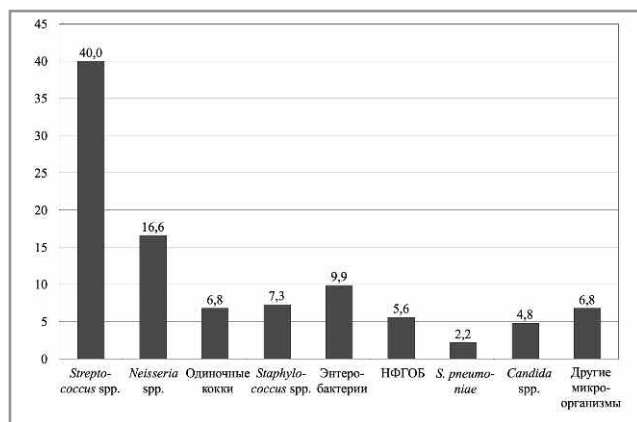


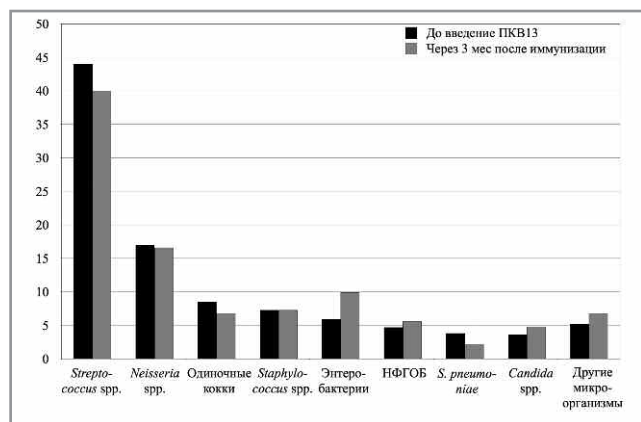
Рис. 2. Доля высева различных представителей микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов от общего количества выделенных штаммов через 3 мес после вакцинации (%).

До проведения вакцинопрофилактики у больных выделено 423 штамма микроорганизмов (рис. 1). В качестве доминирующей флоры выявлялись *Streptococcus* spp. Представители данной группы обнаружены у 97 обследованных (186 штаммов – *S. vestibularis*, *S. salivarius*, *S. parasanguinis* и др.). *Neisseria* spp. выделены у 51 участника исследования (всего 72 штамма: *N. subflava*, *N. flavescens*, *N. oralis* и др.).

Ввиду проведения вакцинопрофилактики *S. pneumoniae* подсчитывался отдельно от группы стрептококков (16 штаммов). Идентифицирован 31 штамм представителей *Staphylococcus aureus* spp. у 29 ЛЖВ. Более чем в 1/2 (55%) случаев высева стафилококков выделен *S. aureus*. Среди других представителей грамположительных кокков обнаружены: *Micrococcus* spp. (у 3 обследованных), *Rothia* spp. (у 29 обследованных), *Granulicatella adiacens* (у 3 обследованных), *Leuconostoc mesenteroides* у 1 ВИЧ-инфицированного. Колонизация задней стенки глотки энтеробактериями выявлена у 22 пациентов (25 штаммов: *Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *E. cloacae* и др.). При этом наиболее часто среди представителей порядка *Enterobacterales* выделялись штаммы клебсиелл (*K. pneumoniae* и *K. oxytoca*) – 40%.

Грибы рода *Candida* spp. выявлены у 15 ВИЧ-инфицированных (15 штаммов). Представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) идентифицированы у 20 пациентов: у 10 – представители *Acinetobacter* spp., у 7 – *Pseudomonas* spp., у 2 участников исследования – *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 штамм *Alcaligenes faecalis*. Также обнаружены такие роды представителей нормальной микрофлоры зева, как *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Actinomyces* и др. Однако ввиду отсутствия клинической значимости они объединены в группу «другие микроорганизмы».

Через 3 мес после введения ПКВ13 выделено 355 штаммов микроорганизмов (рис. 2). Общее количество обнаруженных стрептококков (за исключением *S. pneumoniae*) составило 142 штамма у 93 ЛЖВ. При этом пневмококк выделен и идентифицирован у 8 пациентов. Высеяно 59 штаммов *Neisseria* spp. у 50 обследованных. Микроорганизмы из группы *Staphylococcus aureus* spp. обнаружены у 23 пациентов (26 штаммов). Среди них у 17 участников исследования выявлено носительство *S. aureus*. Другие представители грамположительных кокков выделены у 24 ВИЧ-инфицированных: *Rothia* spp. (23 штамма), *Micrococcus* spp. (1 штамм). Среди представителей грамотрицательной флоры на порядок *Enterobacterales* пришлось 35 высеянных штаммов у 30 ЛЖВ (34% *Klebsiella* spp.). Кроме того, выделено 20 представителей НФГОБ. Колонизация слизистых



**Рис. 3.** Сравнение частоты высева различных представителей микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов от общего количества выделенных штаммов до вакцинации и через 3 мес после (%).

оболочек грибами рода *Candida* выявлена у 17 обследованных.

Таким образом, через 3 мес после введения ПКВ13 отмечалось снижение общего количества выделенных микроорганизмов (рис. 3). При этом обнаружено 142 штамма стрептококков, что в целом ниже довакцинального уровня, но статистически незначимо ( $p=0,206$ ). Основное снижение в этой группе выявлено за счет следующих видов: *S. vestibularis* ( $p=0,0006$ ), *S. parasanguinis* ( $p=0,007$ ). Отмечена тенденция уменьшения носительства пневмококка (16 выделенных штаммов до вакцинации, 8 – через 3 мес). Однако данное различие статистически незначимо ( $p=0,153$ ). Колонизация слизистых оболочек грибами рода *Candida* осталась практически на довакцинальном уровне (15 штаммов до введения ПКВ13, 17 – после). Обращает на себя внимание увеличение высева представителей порядка *Enterobacteriales* (с 25 штаммов до 35). Однако выявленная тенденция не имеет статистической значимости ( $p=0,117$ ).

Результаты проведенного до иммунизации иммунологического обследования ЛЖВ представлены в табл. 1. У 19 об-

следованных обнаружено снижение общего уровня CD3+ клеток (менее 880 клеток в 1 мкл крови). У 9 наблюдалось повышение общего количества Т-лимфоцитов (более 2400 клеток в 1 мкл крови), результаты остальных участников в пределах нормы. Более грубые нарушения выявлены в CD4+ субпопуляции лимфоцитов. Так, у 56 обследованных зарегистрировано снижение Т-хелперов (менее 500 кл/мкл). При этом у 19 из них количество CD3+CD4+ клеток было ниже 200 клеток в 1 мкл крови, у 20 пациентов в диапазоне от 200 до 349 кл/мкл, у 17 – от 350 до 499 кл/мкл. Нормальный уровень Т-хелперов (500–1460 кл/мкл) выявлен у 44 участников исследования. Снижение CD3+CD8+ клеток (менее 210 кл/мкл) обнаружено у 2 пациентов, а повышенное значение (более 1200 кл/мкл) – у 24. Однако в большинстве случаев уровень цитотоксических Т-лимфоцитов находился в диапазоне нормальных значений. Снижение уровня CD19+ клеток зарегистрировано у 31 обследованного, диапазон нормальных значений (100–500 кл/мкл) – у 66, повышение – у 3.

Через 3 мес после проведения иммунизации получены результаты, представленные в табл. 2. У 10 обследованных выявлено снижение уровня CD3+ лимфоцитов, у 9 – повышение общего количества Т-клеток, результаты остальных обследованных в пределах нормы. Снижение Т-хелперов зарегистрировано у 52 обследованных. При этом у 15 из них количество CD3+CD4+ клеток ниже 200 клеток в 1 мкл крови, у 19 пациентов – в диапазоне от 200 до 349 кл/мкл, у 18 – от 350 до 499 кл/мкл. Нормальный уровень Т-хелперов выявлен у 47 участников исследования, а у одного обследованного отмечался подъем уровня CD3+CD4+ клеток выше нормальных значений. В большинстве случаев уровень цитотоксических лимфоцитов не выходил за пределы референсных значений, однако у 24 обследованных выявлено повышение CD3+CD8+ субпопуляции. Снижение уровня CD19+ лимфоцитов обнаружено у 35 лиц, нормальное значение – у 63, повышенное – у 2.

Таким образом, введение ПКВ13 приводит к положительным изменениям в иммунограмме у ВИЧ-инфицированных пациентов через 3 мес с момента иммунизации (рис. 4).

Медиана уровня всех исследованных популяций и субпопуляций лимфоцитов стала выше довакцинального

**Таблица 1.** Результаты иммунологического обследования ЛЖВ до вакцинации

Клетки иммунной системы	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Число пациентов с дефицитом клеток	Число пациентов с нормальным уровнем клеток	Число пациентов с повышенным уровнем клеток
CD3+, абс.	1318,0	977,3	1837,8	19	72	9
CD3+CD4+, абс.	440,5	237,0	631,5	56	44	–
CD3+CD8+, абс.	758,5	601,3	1133,0	2	74	24
CD19+, абс.	134,0	60,0	244,8	31	66	3

**Таблица 2.** Результаты иммунологического обследования ЛЖВ через 3 мес после вакцинации

Клетки иммунной системы	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	Число пациентов с дефицитом клеток	Число пациентов с нормальным уровнем клеток	Число пациентов с повышенным уровнем клеток
CD3+, абс.	1482,5	1060,3	1870,8	10	81	9
CD3+CD4+, абс.	478,0	288,3	707,5	52	47	1
CD3+CD8+, абс.	899,0	686,0	1194,0	–	76	24
CD19+, абс.	158,0	76,5	244,8	35	63	2

уровня. При этом отмечается стимуляция Т-клеточного звена иммунной системы, что проявляется уменьшением числа пациентов с дефицитом CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ лимфоцитов. Кроме того, изменения в уровне CD3+ ( $p=0,008$ ), CD3+CD4+ ( $p=0,004$ ) и CD3+CD8+ ( $p=0,048$ ) являются статистически значимыми.

Проведено сравнение изменений в уровнях медианы исследуемых популяций и субпопуляций лимфоцитов до и после иммунизации у пациентов с исходным дефицитом, нормальным значением и увеличенным количеством клеток. Введение ПКВ13 приводило к приросту CD3+ клеток независимо от начального уровня Т-лимфоцитов. Значение уровня статистической значимости ( $p$ ) у пациентов со сниженным в пределах референсных значений и повышенным количеством данной популяции составил 0,022, 0,006 и 0,046 соответственно. Также вакцинация приводила к увеличению абсолютного числа Т-хелперов у пациентов с исходным дефицитом CD3+CD4+ лимфоцитов ( $p=0,0001$ ), но не вызвала прироста клеток у обследованных с их нормальным довакцинальным уровнем ( $p=0,651$ ). Кроме того, после иммунизации происходило увеличение CD3+CD8+ клеток у больных с исходно нормальным количеством цитотоксических Т-лимфоцитов ( $p=0,004$ ). Введение ПКВ13 вызывает активацию В-клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов с дефицитом CD19+ клеток до вакцинации ( $p=0,012$ ), но не приводит к статистически значимым изменениям при нормальном или повышенном уровне В-лимфоцитов ( $p=0,807$ ;  $p=0,248$  соответственно).

Прогрессирующее снижение количества Т-хелперов увеличивает риск возникновения пневмонии [3]. Поэтому особое внимание обращено на результаты иммунологического исследования у участников исследования с исходным уровнем CD3+CD4+ клеток менее 200 в 1 мкл крови. Если на момент начала исследования зарегистрировано 19 больных с количеством CD3+CD4+ клеток менее 200 кл/мкл, то через 3 мес их число сократилось до 13. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных этой подгруппы отмечалось статистически значимое увеличение общего количества CD3+ ( $p=0,004$ ), CD3+CD4+ ( $p=0,009$ ) и CD3+CD8+ ( $p=0,002$ ) лимфоцитов после использования препарата.

## Обсуждение

Полученные результаты показывают хорошую переносимость ПКВ13 у ЛЖВ, что соответствует данным литературы [16, 17]. Болезненность во время введения ощущали 5 участников исследования. Нежелательные реакции после инъекции отмечались у 7 обследованных, при этом использование дополнительных медикаментов потребовалось только 2 пациентам. Кроме того, не выявлено системных аллергических реакций на вакцину. Таким образом, использование ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных взрослых является безопасным способом профилактики пневмококковых инфекций.

Полученные нами результаты (16% обследованных являлись носителями *S. pneumoniae*) подтверждают данные литературы о высоком риске возникновения пневмококковых инфекций у ВИЧ-положительных пациентов [7–9]. Это подчеркивает необходимость вакцинации в данной группе больных.

В нашем исследовании выявлена тенденция снижения уровня носительства *S. pneumoniae* (в 2 раза – с 16 до 8 штаммов) через 3 мес после введения ПКВ13. Выявленная разница не считается статистически значимой ( $p=0,153$ ), однако необходимо дальнейшее наблюдение за участниками исследова-

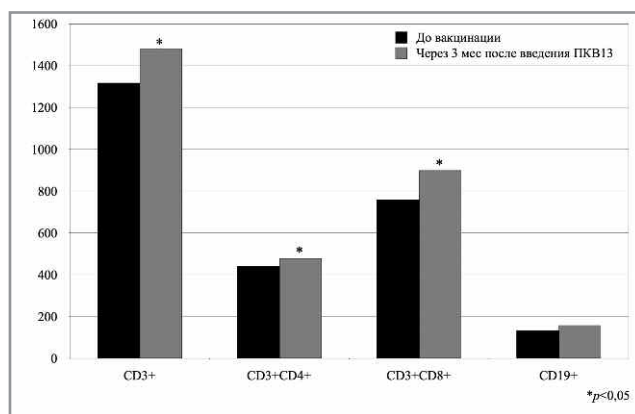


Рис. 4. Сравнение медианы уровня субпопуляций лимфоцитов до вакцинации и через 3 мес после иммунизации.

ования для получения более точных данных. Мы не проводили серотипирование пневмококков, поэтому невозможно определить, входят ли антигены выделенных штаммов в состав вакцины или нет.

Обращает на себя внимание высокий уровень носительства энтеробактерий у ВИЧ-положительных пациентов. Полученные нами результаты показывают, что у 22% ВИЧ-инфицированных слизистая оболочка ВДП колонизирована представителями порядка *Enterobacteriales*. Появление данных микроорганизмов может быть связано с дефектами мукозального иммунитета [20].

Учитывая нарушение местного иммунитета и высокий уровень колонизации энтеробактериями ВИЧ-инфицированных пациентов, необходимо изменять протоколы ведения пациентов с ВИЧ. Безусловно, вакцинация против пневмококка необходима в этой группе больных, но она неизбежно вызывает изменения видового состава микрофлоры ВДП. Санация носителей пневмококков приводит к освобождению экологической ниши и увеличению в микробиоценозе конкурирующих микроорганизмов, в том числе энтеробактерий. Для предотвращения увеличения колонизации слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами необходима стимуляция местного иммунного ответа. Например, возможно назначение бактериальных лизатов или других препаратов, нормализующих мукозальный иммунитет.

Отмечается выраженный положительный эффект от использования ПКВ13 у ВИЧ-положительных пациентов на клеточные факторы иммунной системы. После проведения иммунизации выявлено снижение числа пациентов с иммунологическим дефицитом, что демонстрирует повышение в уровне 25-го перцентиля после использования вакцины всех исследуемых нами показателей иммунитета. Одновременно увеличение медианы CD3+, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток является статистически значимым ( $p=0,008$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,048$  соответственно). Однако активация иммунной системы не носит гиперергического характера, так как не происходит подъема уровня клеток выше референсных значений (за исключением количества Т-хелперов у одного пациента). Кроме того, выявлено значимое увеличение количества исходно сниженных или находящихся в пределах нормальных значений популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+). Выраженная стимуляция Т-клеточного звена иммунитета независимо от исходного уровня клеток связана с вовлечением CD3+ лимфоцитов в иммунный ответ на антигены вакцины.

Проведены исследования по оценке эффективности применения 3 доз ПКВ13 у ВИЧ-инфицированных взрослых с различными интервалами введения препарата [18, 19]. В обоих из них показан наилучший иммунологический ответ на антигены вакцины после первого введения. Введение 2 и 3-й доз хоть и приводило к нарастанию уровней антител против пневмококка, увеличение это не носило выраженного характера. На наш взгляд, для проведения вакцинопрофилактики ВИЧ-инфицированным больным достаточно однократного применения ПКВ13 с последующим введением ППВ23.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В. и др. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;1:84-95 [Krasnova EI, Khokhlova NI, Provorova VV, et al. Analysis of present-day HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;1:84-95 (In Russ.)].
2. Зверев С.Я., Иванова Э.С., Лузин П.М. Вопросы эпидемиологии, диагностики, клиники и профилактики ВИЧ-инфекции в Прикамье. Метод. рекомендации. Пермь: ГКУЗ КПК СПИД и ИЗ, 2014 [Zverev SYa, Ivanov ES, Luzin PM, et al. Issues of epidemiology, diagnosis, clinic and HIV prevention in Prikamye. Method. recommendations. Perm: GКУЗ КПК СПИД и ИЗ, 2014 (In Russ.)].
3. Ватутин Н.Т., Колесников В.С., Тараторина А.А. и др. Особенности течения пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(1):71-6 [Vatutin NT, Kolesnikov VS, Taratorina AA, et al. Features of pneumonia in HIV-infected patients. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2016;6(1):71-6 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-71-76
4. Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В кн.: Респираторная медицина: руководство. В 3 т. Под ред А.Г. Чучалина. М., 2017; с. 251-63 [Mishin VYu, Protasov AD, Zhestkov AV. Lung diseases in patients with HIV infection. In: Respiratory medicine. Guide in 3 vol. Ed. by A.G. Chuchalin. Moscow, 2017; p. 251-63 (In Russ.)].
5. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор). *Журнал инфектологии*. 2016;8(2):17-25 [Puzyryova LV, Safonov AD, Mordyk AV. Respiratory diseases with HIV infection (review). *Zhurnal infekologii*. 2016;8(2):17-25 (In Russ.)].
6. Madeddu G, Fiori ML, Mura MS. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):201-7. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283375825
7. Feldman C, Anderson R. Bacterial community-acquired pneumonia. In: Pulmonary complications of HIV. Ed. by Feldman C, Polverino E, Ramirez JA. Norwich: Page Bros Ltd. 2014; p. 98-111.
8. Сабитова Р.Я. Изменения иммунограммы и особенности клинических проявлений при тяжелой внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных. *Практическая медицина*. 2012;6(61):43-6 [Sabitova RYa. Immunogram changes and clinical manifestations in severe community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Prakticheskaya medicina*. 2012;6(61):43-6 (In Russ.)].
9. Галкина-Лазарева Е.В. Эффективность профилактики пневмококковых инфекций. *Вопр. совр. педиатрии*. 2012;11(3):12-7 [Galkina-Lazareva EV. The effectiveness of the prevention of pneumococcal infections. *Vopr. sovr. pediatrii*. 2012;11(3):12-7 (In Russ.)].
10. Елистратова Т.А., Протасова Н.И., Сергеева И.В. Роль микрофлоры верхних дыхательных путей в развитии оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ. *Дневник казанской мед. школы*. 2015;2(8):60 [Elistratova TA, Protasova NI, Sergeeva IV. The role of microflora in the upper respiratory tract in the development of opportunistic infections in HIV patients. *Dnevnik kazanskoj med. shkoly*. 2015;2(8):60 (In Russ.)].

## Заключение

Таким образом, проблема пневмококковых инфекций у ЛЖВ сохраняется. Высокий уровень носительства микроорганизма на слизистой оболочке ВДП повышает риск возникновения пневмонии и других поражений, вызываемых данным возбудителем. При этом использование ПКВ13 является безопасным и эффективным методом профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, у ВИЧ-инфицированных пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

11. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(2):161-73. doi: 10.4161/hv.18432
12. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костоковой, С.М. Ивановой. М.: Бином, 2012 [Guide to medical microbiology. Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections. Book II. Ed. by A.S. Labinskaya, N.N. Kostyukova, S.M. Ivanova. Moscow: Binom, 2012 (In Russ.)].
13. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):200-11 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, et al. Vaccination of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(3):200-11 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899
14. Намазова-Баранова Л.С., Федосенко М.В., Вишнева Е.А. и др. Теоретические основы и реальные результаты: обзор материалов по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(1):58-74 [Namazova-Baranova LS, Fedosenko MV, Vishnyova EA, et al. Theoretical foundations and real results: a review of materials on vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in the world. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2018;15(1):58-74 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v15i1.1844
15. Харит С.М., Перова Л.М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции. *Мед. совет*. 2015;16:64-7 [Harit SM, Perova LM. Modern approaches to the prevention of pneumococcal infection. *Meditsinskij sovet*. 2015;16:64-7 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2015-16-64-67
16. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Vaccines and vaccination. National leadership. Brief Edition ed. by VV Zverev, RM Haitov. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (In Russ.)].
17. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(3):213-20. doi: 10.1038/nri2494
18. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis*. 2015;212(1):18-27. doi: 10.1093/infdis/jiu631
19. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. *AIDS*. 2015;29(11):1345-54. doi: 10.1097/QAD.0000000000000689
20. Сафиуллин А.И., Аскарова Л.И., Мирахмедова Н.Н., Папина Е.С. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями. *Журн. теоретич. и клин. медицины*. 2015;2:130-2 [Safiullin AI, Askarova LI, Mirahmedova NN, Papina ES. The concentration of immunoglobulins of the main classes (A, M, G) in the blood and saliva in HIV-infected patients with oral lesions. *Zhurn. teoretich. i klin. mediciny*. 2015;2:130-2 (In Russ.)].

Поступила 17.07.2020