

Пневмококки: взгляд сквозь призму истории



Доктор медицинских наук, профессор
Р.С. Козлов

Продолжение. Начало в № 9/2010.

Значительным шагом в понимании роли капсулы пневмококков и различий между серотипами стало описание в 1902 г. реакции набухания капсулы под действием типоспецифических сывороток, которая широко используется с 1932 г. до настоящего времени [118]. Несмотря на то что пневмококковый капсулярный полисахарид не обладает прямым токсическим действием, именно он является одним из основных факторов патогенности микроорганизма. В настоящее время на основании химических различий в строении капсулярных полисахаридов и способности иммунной системы кроликов распознать эти различия путем выработки специфических антител [586] выделяют 91 серотип пневмококка [312].

Для классификации пневмококковых серотипов предложены две номенклатурные системы: американская и датская [350]. Последняя основана на способности некоторых типов к перекрестным реакциям, следствием чего является внесение подобных типов в одну серогруппу с дифференциацией с использованием маленьких латинских букв [312]. В американской системе произведена порядковая

нумерация серотипов, основанная на времени их первого описания, без учета способности к перекрестному реагированию [353].

Большинство исследователей используют именно датскую систему [350]; выделяемые в ней серотипы и серогруппы представлены в таблице 1.

Таким образом, в настоящее время выделяют 46 групп с номерами от 1 до 48 (номера 26 и 30 в классификации не используются). Следует отметить, что каждый из 90 различных серотипов пневмококков вырабатывает уникальный полисахарид, который находится снаружи клеточной стенки (рис. 3).

Роль капсулы в патогенезе пневмококковых инфекций сложно переоценить. Во многих исследованиях было показано, что во время инфекции капсула способствует нарушению фагоцитоза



Рис. 3. Расположение пневмококкового капсулярного полисахарида

пневмококков полиморфноядерными лейкоцитами [403, 541, 669].

Многочисленные исследования пневмококковых капсул привели к выработке следующих генетических и биохимических постулатов [160].

- Гены, кодирующие биосинтез каждого полисахарида, являются типоспецифическими и располагаются на хромосоме.

- Типоспецифичные гены, кодирующие различные капсулярные типы, могут располагаться на идентичных участках хромосомы [348].

- Типоспецифичные гены передаются комплексом во время генетической трансформации и интегрируются в донорскую хромосому путем рекомбинации гомологичных сегментов (механизм «кассеты») [280].

- Степень гомологичности между типоспецифическими генами различных капсулярных типов является минимальной.

- В каждом штамме присутствует только один набор типоспецифических генов (за редко встречающимся исключением – бинарно-инкапсулированными штаммами) [140].

- Только у инкапсулированных штаммов есть гены, ответственные за выработку капсулярного полисахарида [160].

Различия в генетической организации серотипов частично объясняют ряд клинических феноменов, связанных с тем, что частота встречаемости различных серотипов зависит от времени, локализации инфекции, возраста, географического местоположения [461].

Примером подобного изменения циркулирующих серотипов является тот факт, что с 1978 по 1994 год частота встречаемости серотипа 14 существенно увеличилась на фоне снижения распространенности 3 и 18С [583].

Так, средний отит чаще вызывается серотипами 19F, 14, 23F, 6В, 3 и 19А; менингит – 14, 6В, 18С, 23F, 19F и 6А, другие инвазивные инфекции – 14,

6В, 19F, 18С, 4 и 23F [583]. По данным, полученным в Российской Федерации и странах бывшего СССР, из выделенных при пневмококковом менингите сероваров наиболее распространенными являются 3, 6 и 19 [64], 1, 12, 6 и 4 [36], 4, 1, 18 и 3 [50].

В целом на долю 7 серогрупп приходится >80% от числа всех инвазивных инфекций среди детей в возрасте до 5 лет в США, из них на долю серогруппы 14 приходится 27,8%; 6 – 17,0%; 19 – 14,3%; 18 – 8,6%; 23 – 7,4%; 9 – 7,3%; 4 – 6,3% [662]. В остальных возрастных группах преобладающими являются серогруппы 4, 6, 9, 12, 14, 19, 23 [663]. В отдельных регионах бывшего СССР наряду с выделением вышеуказанных серотипов в последние годы отмечалось преобладание серогруппы 19 [26, 70].

Среди штаммов, вызывающих пневмонию, также отмечаются некоторые особенности. У детей в возрасте до 5 лет преобладают серогруппы 3, 4, 6, 9, 14, 19, 23 [115, 662]; среди взрослых – 3, 4, 6, 7, 8, 9, 19 [663]. В различных регионах Российской Федерации у детей с бронхолегочными заболеваниями в период 1982-1988 гг. выделялось до 30 сероваров пневмококка, среди которых ведущее место занимали серовары 6, 19, 3 и 15 (соответственно 19,6; 15,6; 3,3 и 5,1% случаев) [28, 47].

Распространение серогрупп 3, 6, 7, 19, 23, 14 и 18 среди детей с пневмококковыми инфекциями дыхательных путей в бывшем СССР было отмечено и другими исследователями [51, 52].

В Российской Федерации были получены интересные наблюдения о том, что распространенные среди носителей серогруппы чаще всего вызывают пневмонию у детей раннего возраста, тогда как штаммы, не выявляемые у носителей, обуславливают пневмонию одинаково часто во всех возрастных группах [28]. Так, у детей до 3 лет преимущественно выделялись пневмококки серогрупп 6 и 19, а в более старшем возрасте – серогрупп 1, 3, 11, 18, 37, причем пневмококки 6 и 19 серогрупп составляли 30% всех выделенных штаммов у здоровых детей дошкольного возраста [28, 30, 115].

Имеются сведения о зависимости тяжести инфекций от серогрупп пневмококков. Так, было показано, что неосложненные формы острой пневмонии в России чаще вызывали пневмококки сероваров 15, 18, 21, 23, 34, 37 и 42 [28], а осложненные формы – 21, 3, 5, 14 [28] и 4, 7, 10 [30]. Наиболее тяжело, с деструктивными процессами в легочной ткани протекали пневмонии, вызванные типами 3, 9, 12, 14 [30]. При инфекциях, вызванных 1, 6 и 9 серотипами пневмококка, деструктивные процессы в легочной ткани развивались в 20% случаев [30], а в 60,6% случаев их связывали с сероварами 3, 5 и 14 [28].

Продолжение на стр. 40.

Таблица 1. Датская номенклатура и антигенные формулы пневмококковых типов [312]

Тип	Антигенная формула	Тип	Антигенная формула	Тип	Антигенная формула
1	1a	15F	15a, 15b, 15c, 15f	28A	28a, 28c, 23d
2	2a	15A	15a, 15c, 15d, 15g	29	29a, 29b, 13b
3	3a	15B	15a, 15b, 15d, 15e, 15h	31	31a, 20b
4	4a	15C	15a, 15d, 15e	32F	32a, 27b
5	5a	16F	16a, 16b, 11d	32A	32a, 32b, 27b
6A	6a, 6b	16A	16a, 16c	33F	33a, 33b, 33d
6B	6a, 6c	17F	17a, 17b	33A	33a, 33b, 33d, 20b
6C	6a, 6d	17A	17a, 17c	33B	33a, 33c, 33d, 33f
7F	7a, 7b	18F	18a, 18b, 18c, 18f	33C	33a, 33c, 33e
7A	7a, 7b, 7c	18A	18a, 18b, 18d	33D	33a, 33c, 33d, 33f, 6a
7B	7a, 7d, 7e, 7h	18B	18a, 18b, 18e, 18g	34	34a, 34b
7C	7a, 7d, 7f, 7g, 7h	18C	18a, 18b, 18c, 18e	35F	35a, 35b, 34b
8	8a	19F	19a, 19b, 19d	35A	35a, 35c, 20b
9A	9a, 9c, 9d	19A	19a, 19c, 19d	35B	35a, 35c, 29b
9L	9a, 9b, 9c, 9f	19B	19a, 19c, 19e, 7h	35C	35a, 35c, 20b, 42a
9N	9a, 9b, 9e	19C	19a, 19c, 19f, 7h	36	36a, 9e
9V	9a, 9c, 9d, 9g	20	20a, 20b, 7g	37	37a
10F	10a, 10b	21	21a	38	38a, 25b
10A	10a, 10c, 10d	22F	22a, 22b	39	39a, 10d
10B	10a, 10b, 10c, 10d, 10e	22A	22a, 22c	40	40a, 7g, 7h
10C	10a, 10b, 10c, 10f	23F	23a, 23b, 18b	41F	41a, 41b
11F	11a, 11b, 11e, 11g	23A	23a, 23c, 15a	41A	41a
11A	11a, 11c, 11d, 11e	23B	23a, 23b, 23d	42	42a, 20b, 35c
11B	11a, 11b, 11f, 11g	24F	24a, 24b, 24d, 7h	43	43a, 43b
11C	11a, 11b, 11c, 11d, 11f	24A	24a, 24c, 24d	44	44a, 44b, 12b, 12d
11D	11a, 11b, 11c, 11e	24B	24a, 24b, 24e, 7h	45	45a
12F	12a, 12b, 12d	25F	25a, 25b	46	46a, 12c, 44b
12A	12a, 12c, 12d	25A	25a, 25c, 38a	47F	47a, 35a, 35b
12B	12a, 12b, 12c, 12e	27	27a, 27b	47A	47a, 43b
13	13a, 13b	28F	28a, 28b, 16b, 23d	48	48a
14	14a				

Пневмококки: взгляд сквозь призму истории

Продолжение. Начало на стр. 39.

Таким образом, несмотря на наличие определенных сходных тенденций в серотипах пневмококков, вызывающих заболевания в США, Европе и Российской Федерации, представленные различия свидетельствуют о значительных региональных вариациях и необходимости проведения эпидемиологических исследований в каждой стране и, по возможности, в отдельных географических регионах [56].

В то же время следует помнить, что, кроме факторов со стороны микроорганизма, важнейшее значение в патогенезе пневмококковых инфекций принадлежит и состоянию макроорганизма.

Относительная дисфункция является характеристикой иммунной системы у детей. Как уже отмечалось, частота инвазивных пневмококковых инфекций у детей в возрасте до 2 лет примерно в 10 раз выше по сравнению с взрослыми [157, 170], что связано с анатомическими особенностями (например, строением евстахиевой трубы), несовершенством гуморального звена иммунитета и частыми вирусными и аллергическими заболеваниями [344]. Однако к наиболее важным факторам относится неспособность выработки антител к полисахаридным антигенам капсулы, что в определенной степени может быть связано с нарушениями выработки IgG2, составляющего значительную часть капсулоспецифических IgG [180, 205, 206, 454].

Специфический гуморальный ответ на пневмококковые капсулярные полисахариды является критически важным для обеспечения эффективного опсонофагоцитоза и уничтожения микроорганизма [154, 286]. Сниженный гуморальный иммунитет приводит к увеличению частоты пневмококковых инфекций не только у пациентов с первичным иммунодефицитом, но и у лиц с нарушениями системы комплемента и функции селезенки [344]. Пациенты с гипогаммаглобулинемией входят в группу высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций [564]. IgG2 является важнейшим из иммуноглобулинов в обеспечении эффективного гуморального ответа при инфекциях, вызванных *S. pneumoniae* [502], вследствие уникальной способности этого подкласса обеспечивать фагоцитоз нейтрофилами пневмококков в отсутствие комплемента [399]. Более высокая частота пневмококковых инфекций также отмечается у лиц с дефицитом IgA [375].

Эффективный опсонофагоцитоз *S. pneumoniae* требует фиксации на поверхности микроорганизма ранних компонентов комплемента, в частности C3b [344]. Известно, что комплемент может фиксироваться к пневмококкам и регулировать фагоцитоз по антителозависимому и антителонезависимому механизмам [321]. В соответствии с этим именно пневмококки являются основными возбудителями инвазивных бактериальных инфекций у пациентов с врожденным или приобретенным дефицитом ранних компонентов классического (C1, C4, C2, C3) и альтернативного (факторы I и H, C3) путей активации комплемента [546]. Недостаточность фактора C2, являющаяся наиболее частым нарушением в системе комплемента, приводит к росту частоты

пневмококковых инфекций, особенно при наличии сопутствующих нарушений в альтернативном пути активации комплемента [321]. Однако даже изолированный дефицит C2 приводит к большей предрасположенности к пневмококковым инфекциям, возможно, вследствие более быстрой фиксации C3 в классическом пути [321]. Менее часто встречающийся дефицит C3 также связан с более высокой частотой инфекций, вызванных инкапсулированными микроорганизмами, включая *S. pneumoniae* [668]. В отличие от дефектов ранних компонентов снижение C3 отмечалось у пациентов с рецидивирующими пневмококковыми инфекциями [263]. Доказанная склонность к рецидивам инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, у таких пациентов связана с нарушениями системы комплемента и функциональной активности антител. Кроме неспособности фиксировать C3b к поверхности пневмококковых клеток для эффективного фагоцитоза, у таких пациентов обнаруживается практически полный дефицит антител к пневмококковому капсулярному полисахариду [91], что, по-видимому, частично связано с необходимостью наличия C3 для индукции гуморального ответа [512, 560].

Аспления и дисфункция селезенки связана с более высокой частотой инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, в связи с нарушенным гуморальным ответом на пневмококковые антигены и нарушением клиренса внутрисосудисто расположенных бактерий [344]. Так, ежегодная частота бактериемии составляет 92-210 на 100 тыс. населения; как минимум половина случаев фульминантного сепсиса после спленэктомии приходится на долю пневмококков [127, 472]. У пациентов после спленэктомии могут отмечаться нарушения антителообразования в ответ на пневмококковые полисахариды [372, 584]. Для оптимальной индукции первичного иммунного ответа на полисахаридные антигены необходимо наличие функционально активной селезенки, содержащей В-лимфоциты, экспрессирующие высокой плотностью поверхностных рецепторов для C3d (CD21) [323]. Однако не у всех пациентов после спленэктомии отмечается нарушение антителообразования в ответ на введение пневмококковой вакцины [182, 365], что свидетельствует о возможном наличии дополнительных нарушений иммунной системы, объясняющих более высокую частоту инфекций у этой категории пациентов. К таким нарушениям относят потерю клиренса селезенкой внутрисосудисто расположенных пневмококков, что является критически важным у пациентов с нарушением комплементзависимой опсонизации [668].

Наличие у пациента серповидноклеточной анемии приводит к функциональной асплении и, как следствие, исключительно высокой частоте пневмококковых бактериемий [344]. До внедрения пневмококковой вакцины в 1978 г. ежегодная частота бактериемий, вызванных *S. pneumoniae*, варьировала от 5700 до 42 100 на 100 тыс. детей в возрасте до 2 лет и составляла 1100 на 100 тыс. детей в возрасте до 4 лет с серповидноклеточной анемией,



Рис. 4. Схема патогенеза пневмококковой инфекции

которая сопровождалась летальностью 26,8% [128, 518]. У детей с серповидноклеточной анемией снижена антипневмококковая опсонизирующая способность сыворотки за счет нарушений в классическом пути активации комплемента и низкой концентрации антикапсулярных IgG и IgM [144]. Нарушения также связаны со сниженным количеством антителопродуцирующих В-лимфоцитов в ответ на пневмококковые полисахариды и митогены [400]. Кроме того, существуют отдельные данные о возможном наличии нарушений кофакторов классического и альтернативного путей активации комплемента [145] и оксидативной активности нейтрофилов [458].

У пациентов с нефротическим синдромом, особенно во время его обострения, отмечается высокая частота пневмококковых перитонита и бактериемии [344]. Существенное нарушение опсонизирующей активности в данном случае связано со снижением фактора В комплемента с молекулярной массой 80 кДа [365]. Кроме того, у этих пациентов отмечается снижение концентрации антипневмококковых IgG вследствие потери их с мочой и нарушения выработки [212, 276].

У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, в частности с лимфомами, отмечается более высокая частота пневмококковых инфекций.

Спленэктомия при болезни Ходжкина приводит к развитию фульминантного сепсиса с ежегодной частотой 330 на 100 тыс. [272]. В дополнение к специфическим иммунным дефектам, связанным со спленэктомией, лимфома Ходжкина и острая лимфоцитарная лимфома связаны со сниженным иммунным ответом на капсулярные пневмококковые полисахариды [102, 514]. Кроме того, трансплантация костного мозга при гематологических злокачественных новообразованиях может приводить к повышению частоты пневмококковых инфекций [101, 508, 509, 639].

Множественные миеломы часто сопровождаются рецидивирующими пневмококковыми инфекциями и сопряжены с высокой летальностью [202, 215]. Сыворотки от пациентов

с миеломой и рецидивирующими пневмококковыми инфекциями характеризуются значительным снижением связывания C3b со *S. pneumoniae*, несмотря на нормальные концентрации C3 и С-реактивного белка, что, вероятно, связано с неадекватной активацией C3 [215]. Предрасположенность к инвазивным пневмококковым инфекциям у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией связана с нарушением дифференциации В-лимфоцитов, следствием чего является гипогаммаглобулинемия [585].

Кроме вышеуказанных состояний, более высокая (в 2,5 раза) частота пневмококковых инфекций отмечается у лиц с сахарным диабетом, алкоголизмом, циррозом печени и негематологическими злокачественными новообразованиями [137, 157, 291, 345, 504]. Причины подобной предрасположенности являются многофакторными, включая нарушения барьерной функции (например, кашлевого рефлекса и проч.), фагоцитоза нейтрофилами, гуморального иммунитета и механизма ретикулоэндотелиального клиренса [344].

Особую категорию пациентов составляют лица с вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), у которых, например, частота бактериальных пневмоний (из них на долю пневмококков приходится не менее 50%) составляет 5,5 по сравнению с 0,9 на 100 человек/год в разгар болезни и серонегативный период соответственно [129].

Наиболее высокая частота отмечается также у инъекционных наркоманов: у 10% из них ежегодно развиваются пневмонии по сравнению с 1-2% у серонегативных и бывших наркозависимых лиц [196].

Патогенез пневмококковых инфекций с учетом вышеперечисленных факторов схематически представлен на рисунке 4.

Каждый из указанных факторов влияет на степень проявления другого, поэтому при разработке профилактических мероприятий или патогенетических подходов к лечению принципиально важен их возможно полный учет.

Продолжение следует.