

Влияние *Streptococcus viridans* на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов

Пузырева Л.В.¹, Мордык А.В.¹, Извекова И.Я.², Краснова Е.И.², Родькина Л.А.³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» (Омск)

Effect of *Streptococcus viridans* on the development of co-infections in HIV-infected patients

Puzyreva L.V.¹, Mordyk A.V.¹, Izvekova I.Ya.², Krasnova E.I.², Rodkina L.A.³

¹Omsk State Medical University

²Novosibirsk State Medical University

³Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov (Omsk)

АННОТАЦИЯ

Проанализированы 193 результата микробиологического исследования мокроты с типированием культуры у ВИЧ-инфицированных пациентов. Полученные данные сопоставлены с наличием имеющейся клиники инфекционного поражения органов дыхания. Было сформировано 4 группы: 1-я — пациенты с бактериальной микрофлорой + *Streptococcus (S.) viridans* + клиника пневмонии ($n = 25$), 2-я — *S. viridans* + клиника пневмонии ($n = 114$), 3-я — *Mycobacterium tuberculosis* + *S. viridans* + клиника пневмонии ($n = 19$), 4-я — *S. viridans* без клиники пневмонии ($n = 35$).

В исследованных группах наблюдались статистически достоверные различия по иммунологическому статусу (количество CD4+ лимфоцитов), локализации воспалительных изменений в легочной ткани, степени контаминации *S. viridans* и грибов рода *Candida* в мокроте. У ВИЧ-инфицированных пациентов с верификацией *S. viridans* и клиникой пневмонии чаще выявлялись рентгенологические изменения в нижней доле слева и односторонний гидроторакс. Массивный рост *S. viridans* наблюдался у пациентов с бактериальными пневмониями, туберкулезом легких, а также в группе с неуточненным этиологическим агентом поражения легочной ткани.

Полученные в ходе исследования результаты могут быть использованы на практике при дифференциальной диагностике инфекций нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных лиц.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, *Streptococcus viridans*.

ABSTRACT

We analysed 193 results of a microbiological study of sputum with culture typing in HIV-infected patients. The data obtained are compared with the existing clinic picture of infectious lesions of the respiratory system. Four groups were formed: 1st group — patients with bacterial microflora + *Streptococcus (S.) viridans* + pneumonia clinical picture ($n = 25$), 2nd — *S. viridans* + clinical picture of pneumonia ($n = 114$), 3rd — *Mycobacterium tuberculosis* + *S. viridans* + clinical picture of pneumonia ($n = 19$), 4th — *S. viridans* without clinic picture of pneumonia ($n = 35$).

In the studied groups, statistically significant differences in immunological status (number of CD4+ lymphocytes), localization of inflammatory changes in the lung tissue, the degree of contamination of *S. viridans* and fungi of the genus *Candida* in sputum were observed. In HIV-infected patients with *S. viridans* verification and a clinical picture of pneumonia, radiographic changes in the lower left lobe and unilateral hydrothorax were more common. The massive growth of *S. viridans* was observed in patients with bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis, as well as in the group with an unspecified etiological agent of lung tissue damage.

Поступила 15.05.2019
Принята 06.05.2019

*Автор, ответственный за переписку
Пузырева Лариса Владимировна: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

Received 15.05.2019
Accepted 06.05.2019

*Corresponding author
Puzyreva Larisa Vladimirovna: Omsk State Medical University, 12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russia.
E-mail: puzirevalv@mail.ru

The data obtained during the study can be used in practice in the differential diagnosis of lower respiratory tract infections in HIV-infected patients.

Keywords: HIV infection, lower respiratory tract infections, pneumonia, *Streptococcus viridans*.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее актуальных инфекционных заболеваний в настоящее время является ВИЧ-инфекция, которая распространяется по многим регионам России без тенденции к стабилизации основных показателей. Ежегодно увеличивается количество как ВИЧ-инфицированных лиц, так и пациентов, обратившихся за медицинской помощью в связи с развитием вторичных заболеваний на фоне приобретенного иммунодефицита, среди которых пневмонии занимают лидирующее место [1].

Микрофлора организма крайне разнообразна, при этом очень важна ее роль для поддержания баланса микроорганизмов. *Streptococcus (S.) viridans* является физиологической составляющей слизистых оболочек пищеварительного, урогенитального и респираторного трактов, нормальное количество которого не должно превышать 30 % от числа всех других микроорганизмов. *S. viridans* обычно считаются безвредными комменсалами, но их введение в стерильные условия за пределами нормальных мест обитания может вызвать тяжелые инфекции, такие как эндокардит [2, 3]. Известны случаи, когда *S. viridans* являлся причиной абсцесса легких и эмпиемы плевры [4, 5] и совсем редко вызывал внебольничную пневмонию [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты и степени роста *S. viridans* в мокроте и его роль в развитии внебольничной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования использовались данные 5-го инфекционного отделения (ВИЧ-инфекции и СПИД-маркерных заболеваний) и отделения клиничко-лабораторной диагностики БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» (Омск) в период с 01.01.2012 по 01.01.2019. Забор мокроты проводился у всех ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших в приемное отделение по срочной медицинской помощи, до назначения лечебных процедур. Предварительно пациент чистил зубы, полоскал ротовую полость кипяченой водой и затем откашливал мокроту в стерильную банку с

INTRODUCTION

One of the most important infectious diseases at present is HIV infection, which is spreading in many regions of Russia without a tendency towards stabilization of the main indicators. The number of both HIV-infected individuals and patients seeking health care due to the development of secondary diseases against the background of acquired immunodeficiency, among which pneumonia occupies a leading place, increases annually [1].

The microflora of the body is extremely diverse, while its role is very important for the supported balance of microorganisms. *Streptococcus (S.) viridans* is the physiological component of the mucous membranes of the digestive, urogenital and respiratory tracts, the normal number of which should not exceed 30% of all other microorganisms. *S. viridans* is usually considered to be harmless commensal, but its introduction into sterile conditions outside of normal habitats can cause serious infections, such as endocarditis [2, 3]. There are cases when *S. viridans* was the cause of lung abscess and pleural empyema [4, 5] and very rarely caused community-acquired pneumonia [6].

AIM OF THE RESEARCH

To study the frequency and extent of growth of *S. viridans* in sputum and its role in the development of community-acquired pneumonia in HIV-infected patients.

MATERIALS AND METHODS

The study used data from the 5th Infectious Diseases Department (HIV infection and AIDS-marker diseases) and the Departments of Clinical Laboratory Diagnostics of the Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov (Omsk) in the period from 01/01/2012 to 01/01/2019. Sputum was taken from all HIV-infected patients admitted to the emergency department for urgent health care prior to the prescription of medical procedures. Previously, the patient brushed his/her teeth, rinsed his/her mouth with boiled water and then spat sputum in a sterile jar with a tight-fitting lid. The material was sent to the laboratory on-duty assistant. When transferred from other hospitals,

плотно закрывающейся крышкой. Материал отправлялся в лабораторию дежурному лаборанту. При переводе из других стационаров, как правило, пневмонии были уже подтверждены, и дополнительного микробиологического исследования мокроты не требовалось.

Бактериологическое исследование материала проводилось для выделения чистой культуры возбудителей классическими методами, их идентификации и количественного анализа. Исследование начиналось с первичной микроскопии, что давало ориентировочные представления о наличии в клиническом материале различных морфологических форм микроорганизмов (кроме мазка из зева). Затем проводился первичный посев на следующие питательные среды: кровяной агар (для выделения стафилококков и стрептококков), сывороточный агар (для роста стрептококков, пневмококков и др.), среда Эндо (для бактерий семейства *Enterobacteriaceae*), среда Сабуро (для выделения грибов), шоколадный агар (для выделения *Neisseria* и *Haemophilus influenzae*). В последующем проводились накопление чистой культуры, изучение комплекса биологических свойств полученного материала и окончательная идентификация возбудителя, согласно общепринятым алгоритмам микробиологических исследований [7].

Производственный контроль в медицинской организации (визуальный, лабораторный и инструментальный) в бактериологической лаборатории проводится ежегодно специалистами санитарно-эпидемиологических служб (согласно МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»). Проводятся исследования на общую обсемененность воздушной среды (в 1 м³ воздуха (КОЕ/м³); бактериальную обсемененность внешней среды (смывы) на *Enterobacteriaceae*, род бактерий семейства *Staphylococcaceae*, грибы рода *Candida* и микроорганизмы, а также контроль на стерильность питательных сред. Результаты производственного контроля бактериологической лаборатории БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» в 2019 г. соответствовали санитарно-эпидемиологическим нормам.

При проведении бактериологического исследования *S. viridans* выявлен в 193 образцах мокроты ВИЧ-инфицированных пациентов. Ретроспективно проведено сравнение и сопоставление клинических данных, данных иммунного ста-

as a rule, pneumonia was already confirmed, and additional microbiological examination of sputum was not required.

Bacteriological examination of the material was carried for isolating a pure culture of pathogens by classical methods, their identification and quantitative analysis. The study began with primary microscopy, which gave approximate ideas about the presence of various morphological forms of microorganisms in the clinical material (except a smear from pharynx). Then, primary bacterial inoculation was carried out on the following nutrient media: blood agar (for isolating staphylococci and streptococci), serum agar (for growing streptococci, pneumococci, etc.), Endo's medium (for bacteria of the *Enterobacteriaceae* family), Sabouraud's agar (for isolating fungi), chocolate agar (for isolation of *Neisseria* and *Haemophilus influenzae*). Subsequently, the accumulation of a pure culture, the study of the complex of the biological properties of the material obtained and the final identification of the pathogen were carried out, according to working standard of microbiological research [7].

Professionals of the sanitary and epidemiological services provide annually production control (visual, laboratory and instrumental) in the medical organization in a bacteriological laboratory (according to Guidelines 4.2.2942-11 "Methods of sanitary-bacteriological studies of environmental, air and sterility control in medical institutions"). They conduct studies of the overall contamination of the air environment (in 1 m³ of air (CFU/m³); bacterial contamination of the external environment (washes) on *Enterobacteriaceae*, a genus of bacteria from the family *Staphylococcaceae*, fungi of *Candida* genus and microorganisms, as well as control on the sterility of culture growth media. The results of the production control of the bacteriological laboratory of the Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov in 2019 met the sanitary and epidemiological standards.

A bacteriological study detected *S. viridans* in 193 sputum samples of HIV-infected patients. A retrospective comparison and comparison of clinical data, immune status data was carried out to understand the role of the pathogen in the development of pneumonia in HIV-infected patients. We also compared the growth of fungi of the genus *Candida* in sputum and microscopically in a smear from pharynx in the patients studied. Inclusion criteria: HIV infection, clinical and radiological signs of pneumonia, age over 18 years, the absence

туса для понимания роли данного возбудителя в развитии пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Также проведено сравнение наличия роста грибов рода *Candida* в мокроте и микроскопически в мазке из зева у исследуемых пациентов. Критерии включения: ВИЧ-инфекция, наличие клинико-рентгенологических признаков пневмонии, возраст более 18 лет, отсутствие пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии. Было проведено разделение ВИЧ-инфицированных пациентов по наличию следующих признаков на 4 группы: 1-я группа — пациенты с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *S. viridans* в сочетании с другой бактериальной флорой ($n = 25$) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*); 2-я группа — больные с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *S. viridans* без другой бактериальной флоры (основная) ($n = 114$); 3-я группа — пациенты с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии и наличием в мокроте *S. viridans* в сочетании с микобактерией туберкулеза (МБТ) (верифицирована методом микроскопии, бактериологическим, ПЦР) ($n = 19$); 4-я группа — больные без клинико-рентгенологических признаков пневмонии и с обнаружением в мокроте *S. viridans* ($n = 35$).

Степень колонизации *S. viridans* была определена как 1-я — до 10^4 КОЕ/мл, 2-я — до 10^6 КОЕ/мл, 3-я — более 10^6 КОЕ/мл; степень колонизации грибов рода *Candida*: 1-я — до 10^2 КОЕ/мл, 2-я — до 10^4 КОЕ/мл, 3-я — более 10^4 КОЕ/мл. Полученные данные обработаны с помощью программного пакета STATISTICA 13.3. В связи с наличием распределения, отличного от нормального, применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия — ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса (H -критерий). Рассчитывался критерий χ^2 , критическое значение которого при уровне значимости $p = 0.01$ составляло 11.345. Для оценки влияния изучаемых переменных на заданный параметр использовался дискриминантный анализ (F -критерий). Связь между факторным и результирующим признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0.05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возраста пациентов в группах сравнения были получены следующие данные. По Me возраст в 1-й группе составил 34 года, во 2-й — 36 лет, в 3-й и 4-й группах — 32 года ($H = 20.633$; $p = 0.0001$).

of pneumocystis and cytomegalovirus pneumonia. HIV-infected patients were divided according to the following signs into 4 groups: group 1 — patients with clinical and radiological signs of pneumonia and *S. viridans* in the sputum in combination with another bacterial flora ($n = 25$) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*); group 2 — patients with clinical and radiological signs of pneumonia and presence of *S. viridans* in sputum without another bacterial flora (main) ($n = 114$); group 3 — patients with clinical and radiological signs of pneumonia and the presence of *S. viridans* in sputum in combination with *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) (verified by microscopy, bacteriological method, PCR) ($n = 19$); group 4 — patients without clinical and radiological signs of pneumonia and *S. viridans* in sputum ($n = 35$).

The degree of colonization of *S. viridans* was defined as 1st — up to 10^4 CFU/ml, 2nd — up to 10^6 CFU/ml, 3rd — more than 10^6 CFU/ml; degree of colonization of *Candida* fungi: 1st — up to 10^2 CFU/ml, 2nd — up to 10^4 CFU/ml, 3rd — more than 10^4 CFU/ml. The obtained data were processed using the STATISTICA 13.3 software package. In connection with the presence of a distribution that is different from the normal, the methods of descriptive statistics with the calculation of the non-parametric criterion — Kruskal – Wallis analysis of variance (H -criterion) were applied. The criterion χ^2 was calculated, the critical value of which at a significance level of $p = 0.01$ was 11.345. To assess the influence of the studied variables on a given parameter, discriminant analysis was used (F -criterion). The relationship between the factor and performance indicators is statistically significant at a significance level of $p < 0.05$ [8].

RESULTS AND DISCUSSION

When analyzing the age of patients in the comparison groups, the following data were obtained. According to Me , age in the 1st group was 34 years old, in the 2nd one — 36 years old, in the 3rd and 4th groups — 32 years old ($H = 20.633$; $p = 0.0001$).

The degree of contamination of *S. viridans* in groups was assessed. In the 1st group, the degree of *S. viridans* contamination in 19 (76.0%) patients was more than 10^6 CFU/ml, in the 2nd group in 79 (69.3%) patients — more than 10^6 CFU/ml and in 33 (28.9%) — up to 10^6 CFU/ml. In patients with clinical and radiological changes, *S. viridans* in the

Оценивалась степень контаминации *S. viridans* в группах. В 1-й группе степень контаминации *S. viridans* у 19 (76.0 %) пациентов была более 10^6 КОЕ/мл, во 2-й группе у 79 (69.3 %) пациентов — более 10^6 КОЕ/мл и у 33 (28.9 %) — до 10^6 КОЕ/мл. У пациентов с наличием клинко-рентгенологических изменений, *S. viridans* в мокроте и подтверждением туберкулезного процесса в лёгких количество *S. viridans* в мокроте у 73.7 % (14) чел. было более 10^6 КОЕ/мл. В группе без признаков воспаления легочной ткани степень контаминации *S. viridans* в мокроте была разнообразной: у одной части пациентов (18–51.4 %) отмечался рост *S. viridans* до 10^4 КОЕ/мл, у другой части пациентов (14–40.0 %) — рост до 10^6 КОЕ/мл, у 38.6 % — более 10^6 КОЕ/мл ($H = 64.4$; $p = 0.000$).

Оценка иммунного статуса пациентов в группах исследования представлена на рис. 1. Наименее выраженное снижение количества CD4+ лимфоцитов наблюдалось у пациентов с пневмонией и обнаружением бактериальной флоры (Me 220 кл./мкл). Во 2-й группе, где была выявлена пневмония и только флора *S. viridans*, Me CD4+ лимфоцитов составила 150 кл./мкл. В группе с туберкулезным поражением легких количество CD4+ лимфоцитов было наименьшим — Me 30 кл./мкл. В 4-й группе — без признаков пневмонии — Me уровня CD4+ составляла 180 кл./мкл ($H = 11.083$; $p = 0.011$). При оценке количества CD4+ лимфоцитов в процентах выявлены наименьшие значения по Me в 4-й группе — 10.0 %, а наибольшие — в 1-й группе, в которой превалировала бактериальная патогенная флора — 15 % ($H = 2.579$; $p = 0.461$) (см. рис. 1). Me вирусной нагрузки в 1-й группе составила 98 117 копий РНК ВИЧ в 1 мл, во 2-й — 191 668.5, в 3-й — 192 425, в 4-й — 190 912 копий РНК ВИЧ в 1 мл ($H = 4.673$; $p = 0.19$).

При анализе клинической группы ВИЧ-инфицированных получены следующие данные (табл. 1). В группе с бактериальной микстинфекцией у 68.0 % пациентов была 4-я стадия вторичных заболеваний (4А — 28.0 %; 4Б — 16.0 %; 4В — 24.0 %). В группе с изолированной *S. viridans* превалировали стадии 4А (39.5%) и 4В (32.5 %); в целом 4-я стадия вторичных заболеваний наблюдалась у 83.3 % (95) обследованных больных. В группе с сочетанием *S. viridans* и МБТ у каждого второго регистрировалась стадия 4 (47.4 %), а в группе без клинических проявлений пневмонии — у 77.1 % ($H = 12.942$; $p = 0.004$). В 1-й группе антиретровирусная терапия (АРВТ) проводилась у 40.0 % (10) ВИЧ-инфицированных, а во 2-й группе — только у 7.0 % (8) пациентов. В 3-й

спутум и подтвержден туберкулезный процесс в легких, количество *S. viridans* в спутуме было более 10^6 КОЕ/мл у 14 (73.7%) человек. В группе без признаков воспаления легочной ткани, степень контаминации *S. viridans* в спутуме варьировалась: у одной части пациентов (18–51.4%) наблюдался рост *S. viridans* до 10^4 КОЕ/мл, у другой части пациентов (14–40.0%) — рост до 10^6 КОЕ/мл, у 38.6% — более 10^6 КОЕ/мл ($H = 64.4$; $p = 0.000$).

Оценка иммунного статуса пациентов в группах исследования представлена на рис. 1. Наименее выраженное снижение количества CD4+ лимфоцитов наблюдалось у пациентов с пневмонией и обнаружением бактериальной флоры (Me 220 клеток/мкл). Во 2-й группе, где была выявлена пневмония и только флора *S. viridans*, Me CD4+ лимфоцитов составила 150 клеток/мкл. В группе с туберкулезным поражением легких количество CD4+ лимфоцитов было наименьшим — Me 30 клеток/мкл. В 4-й группе — без признаков пневмонии — Me уровня CD4+ составляла 180 клеток/мкл ($H = 11.083$; $p = 0.011$). При оценке количества CD4+ лимфоцитов в процентах выявлены наименьшие значения по Me в 4-й группе — 10.0%, а наибольшие — в 1-й группе, в которой превалировала бактериальная патогенная флора — 15% ($H = 2.579$; $p = 0.461$) (см. рис. 1). Me вирусной нагрузки в 1 мл, в 2-й группе — 191 668.5, в 3-й группе — 192 425, в 4-й группе — 190 912 копий РНК ВИЧ в 1 мл ($H = 4.673$; $p = 0.19$).

При анализе клинической группы ВИЧ-инфицированных получены следующие данные (табл. 1). В группе с бактериальной микстинфекцией у 68.0 % пациентов была 4-я стадия вторичных заболеваний (4А — 28.0%; 4Б — 16.0%; 4В — 24.0%). В группе с изолированной *S. viridans* превалировали стадии 4А (39.5%) и 4В (32.5 %); в целом 4-я стадия вторичных заболеваний наблюдалась у 83.3 % (95) обследованных больных. В группе с сочетанием *S. viridans* и МБТ у каждого второго регистрировалась стадия 4 (47.4 %), а в группе без клинических проявлений пневмонии — у 77.1 % ($H = 12.942$; $p = 0.004$). В 1-й группе антиретровирусная терапия (АРВТ) проводилась у 40.0% (10) ВИЧ-инфицированных, а во 2-й группе — только у 7.0% (8) пациентов. В 3-й и 4-й группах АРВТ не проводилась ($\chi^2 = 11.345$; $p = 0.009$).

Оценка вторичных заболеваний в исследуемых группах проводилась (см. табл. 1). Оральный кандидоз наблюдался у пациентов в каждой группе, но наиболее часто у пациентов в 3-й группе —

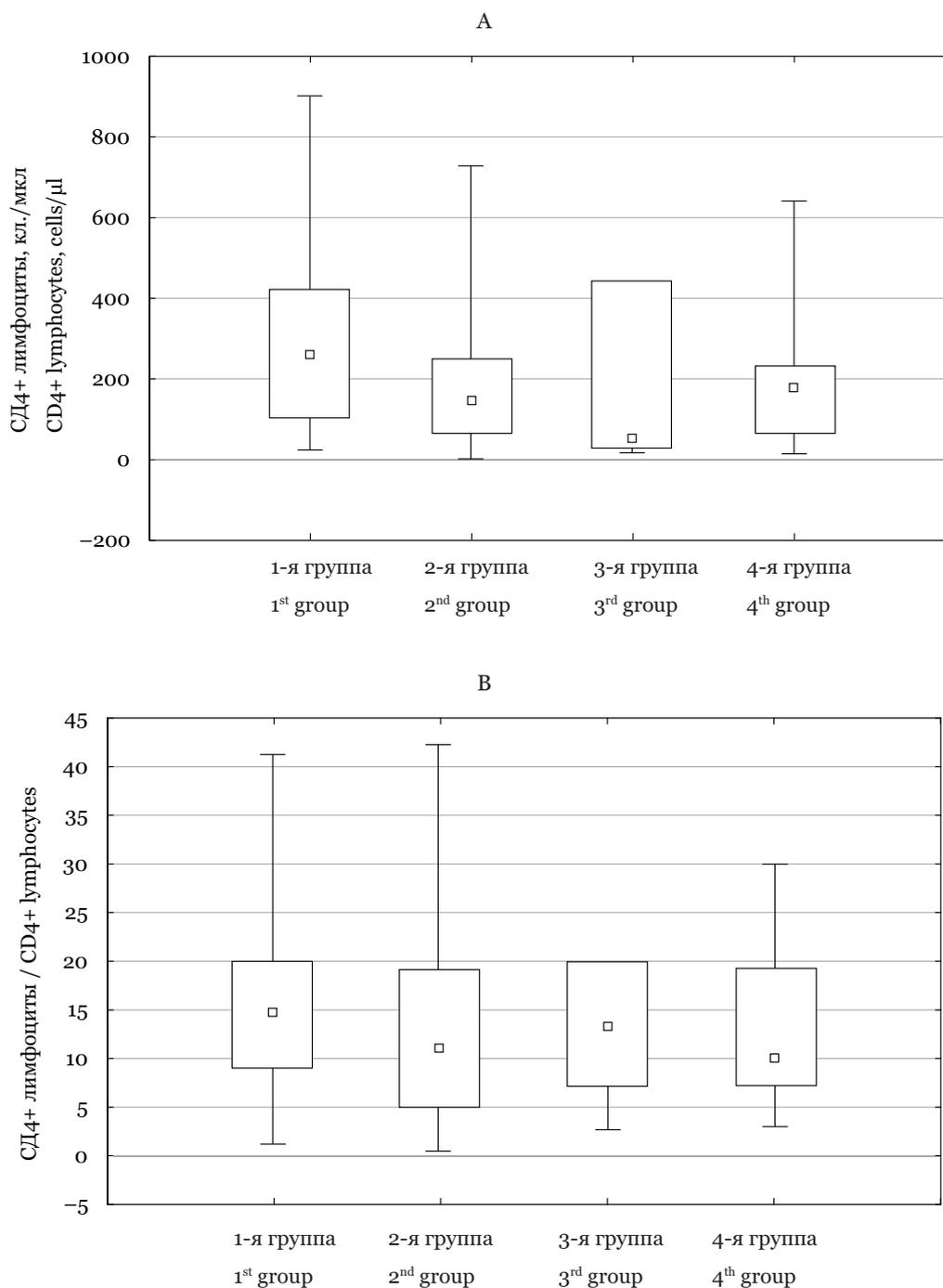


Рис. 1. Данные иммунного статуса у пациентов в группах исследования:

А – абсолютное количество CD4+ лимфоцитов; В – в процентах

Fig. 1. Data on the immune status of patients in the study groups:

A – the absolute number of CD4+ lymphocytes; B – percentage

и 4-й группах АРВТ не проводилась ($\chi^2 = 11.345$; $p = 0.009$).

Была проведена оценка вторичных заболеваний в исследуемых группах (см. табл. 1). Кандидоз ротоглотки встречался у пациентов в каждой группе, но чаще всего у больных в 3-й группе – у 73.7 % пациентов ($\chi^2 = 14.645$; $p = 0.003$). Канди-

in 73.7% of patients ($\chi^2 = 14.645$; $p = 0.003$). Oropharyngeal candidiasis in combination with brain toxoplasmosis was also observed in 73.7% of patients in the 3rd group ($\chi^2 = 69.285$; $p < 0.001$). There were no secondary diseases in every second patient in the 1st (52%) and 4th (57.1%) groups ($\chi^2 = 22.370$; $p < 0.001$).

Таблица 1. Данные анамнеза и клинического обследования ВИЧ-инфицированных пациентов в группах исследования, абс. (%)**Table 1.** Data of anamnesis and clinical examination of HIV-infected patients in the study groups, abs. (%)

Показатель / Indicator	1-я группа (n = 25) 1 st group (n = 25)	2-я группа (n = 114) 2 nd group (n = 114)	3-я группа (n = 19) 3 rd group (n = 19)	4-я группа (n = 35) 4 th group (n = 35)	χ^2 / p
Клиническая стадия ВИЧ-инфекции: Clinical stage of HIV infection:					
2B / 2V	2 (8.0)	5 (4.4)	5 (26.3)	2 (5.7)	11.799 / 0.009
3	6 (24.0)	14 (12.3)	5 (26.3)	6 (17.1)	3.889 / 0.274
4A / 4A	7 (28.0)	45 (39.5)	5 (26.3)	4 (11.4)	10.253 / 0.017
4Б / 4B	4 (16.0)	13 (11.4)	4 (21.2)	21 (60.0)	37.735 / <0.001
4В / 4V	6 (24.0)	37 (32.5)	0 (0.0)	2 (5.7)	17.175 / <0.001
АРВТ / ART	10 (40.0)	8 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34.008 / <0.001
Вторичные заболевания: Secondary diseases:					
кандидоз ротоглотки oropharyngeal candidiasis	9 (36.0)	34 (29.8)	14 (73.7)	12 (34.3)	13.679 / 0.004
герпетический дерматит herpetic dermatitis	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.4 / 0.706
кандидоз ротоглотки + кандидоз кишечника oropharyngeal candidiasis + intestinal candidiasis	3 (12.0)	20 (17.5)	7 (36.8)	3 (8.6)	7.495 / 0.058
кандидоз ротоглотки + кандидоз кишечника + герпетический дерматит oropharyngeal candidiasis + intestinal candidiasis + herpetic dermatitis	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.4 / 0.706
кандидоз ротоглотки + токсоплазмоз головного мозга oropharyngeal candidiasis + brain toxoplasmosis	0 (0.0)	12 (10.5)	14 (73.7)	0 (0.0)	69.285 / <0.001
нет вторичных заболеваний no secondary diseases	13 (52.0)	34 (29.8)	0 (0.0)	20 (57.1)	22.370 / <0.001

доз ротоглотки в сочетании с токсоплазмозом головного мозга наблюдался также у 73.7 % пациентов в 3-й группе ($\chi^2 = 69.285$; $p < 0.001$). Не было вторичных заболеваний у каждого второго больного в 1-й (52 %) и 4-й (57.1 %) группах ($\chi^2 = 22.370$; $p < 0.001$).

Проведен сравнительный анализ локализации воспалительных изменений в легочной ткани (табл. 2). Так, у ВИЧ-инфицированных пациентов при проведении первого рентгенологического обследования органов грудной клетки выявлены следующие данные (в 4-й группе не было никаких изменений, клиники пневмонии, поэтому сравнение было проведено только в трех группах). У пациентов во 2-й группе с изолированным *S. viridans* чаще встречалось нижнедолевое поражение: правостороннее у 9.6 % пациентов, левостороннее — у 32.5 %, двустороннее — у 28.1 %. У пациентов с сочетанием в мокроте

We conducted a comparative analysis of the localization of inflammatory changes in the lung tissue (Table 2). Thus, in HIV-infected patients during the first x-ray examination of the chest organs, the following data were revealed (in the 4th group, there were no changes in the manifestations of pneumonia, so we compared only three groups). In patients in the 2nd group with isolated *S. viridans*, lower lobe lesion was more common: right-sided lesion were in 9.6% of patients, left-sided ones — in 32.5%, bilateral ones — in 28.1%. In patients with a combination of *S. viridans* in the sputum with another bacterial pathogenic flora and the manifestations of pneumonia, bilateral lower lobe lesion (28.0% of patients) was detected, as well as polysegmental one (20.0%). In patients with a combination of *S. viridans* and MBT, changes in the middle lobe on the right (26.3%), in the left in the upper lobe (42.1%) and

Таблица 2. Данные рентгенологического обследования органов грудной клетки в группах исследования, абс. (%)
Table 2. X-ray data of the chest in the groups studied, abs. (%)

Поражение / Lesion	1-я группа (n = 25) 1 st group (n = 25)	2-я группа (n = 114) 2 nd group (n = 114)	3-я группа (n = 19) 3 rd group (n = 19)	χ^2 / p
Справа, верхняя доля Right, upper lobe	1 (4.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0.973 / 0.615
Справа, средняя доля Right, middle lobe	0 (0.0)	5 (4.4)	5 (26.3)	15.218 / <0.001
Справа, нижняя доля Right, lower lobe	4 (16.0)	11 (9.6)	0 (0.0)	3.228 / 0.2
Справа, средняя и нижняя доли Right, middle and lower lobes	1 (4.0)	4 (3.5)	0 (0.0)	0.722 / 0.698
Слева, верхняя доля Left, upper lobe	1 (4.0)	7 (6.1)	8 (42.1)	46.178 / <0.001
Слева, нижняя доля Left, lower lobe	3 (12.0)	37 (32.5)	1 (5.3)	9.275 / 0.01
Слева, верхняя и нижняя доли Left, upper and lower lobes	1 (4.0)	12 (10.5)	0 (0.0)	3.093 / 0.214
Двустороннее, нижнедолевое Bilateral, lower lobe	7 (28.0)	32 (28.1)	0 (0.0)	24.989 / <0.001
Двустороннее, полисегментарное Bilateral, polysegmental	5 (20.0)	4 (3.5)	6 (31.6)	18.750 / <0.001
Явления гидроторакса Hydrothorax	4 (16.0)	29 (25.4)	5 (26.3)	5.991 / 0.589
Изменений нет No changes	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10.776 / 0.005

S. viridans с другой бактериальной патогенной флорой и наличием клиники пневмонии выявлялось двустороннее нижнедолевое (28.0 % пациентов) поражение, а также полисегментарное (20.0 %). У пациентов с сочетанием *S. viridans* и МБТ чаще определялись изменения в средней доле справа (26.3 %), слева в верхней доле (42.1 %) и двустороннее полисегментарное (31.6 %). Явления плеврита встречались у каждого четвертого во 2-й и 3-й группах исследования.

У пациентов также оценивалось наличие в мокроте грибов рода *Candida* и др. Эти результаты сопоставлены с данными по грибам рода *Candida* в мазке из зева (табл. 3). По данным исследования грибы рода *Candida* и *S. viridans* часто высевались совместно у каждого второго во всех группах, и даже в группе без пневмонии грибы рода *Candida* регистрировались у 80.0 % пациентов.

Мы сравнили частоту положительных результатов в мазках из зева на грибы рода *Candida*, так как именно в ротовой полости их концентрация выше и, возможно, контаминация грибами происходит при сплевывании мо-

bilateral polysegmental changes (31.6%) were more common. The phenomena of pleurisy occurred in every fourth in the 2nd and 3rd study groups.

Fungi of the genus *Candida* and others in the sputum of patients were also assessed. These results were compared with data on fungi of the genus *Candida* in a smear from pharynx (Table 3). According to a study, *Candida* and *S. viridans* were often present together in every second in all groups, and even in the group without pneumonia, *Candida* was revealed in 80.0% of patients.

We compared the frequency of positive results in smears from pharynx on *Candida* fungi since it is in the oral cavity that their concentration is higher and, perhaps, contamination by fungi occurs when HIV-infected patients sputter sputum. A positive result for fungi of the genus *Candida* was recorded quite often. So, in the 2nd group, *Candida* fungi in a smear from the pharynx were detected in 63.2% (72) patients, in the 3rd group — in 52.6% (10), in the 4th group — in 60.0% (21) HIV-infected people. This number was much less in the 1st group (36.0% — 9), where pathogenic microflora was present, which

Таблица 3. Наличие грибов рода *Candida* (C.) и других грибов в мокроте в группах исследования, абс. (%)
Table 3. The presence of fungi of the genus *Candida* (C.) and other fungi in sputum in the study groups, abs. (%)

Показатель Indicator	1-я группа (n = 25) 1 st group (n = 25)	2-я группа (n = 114) 2 nd group (n = 114)	3-я группа (n = 19) 3 rd group (n = 19)	4-я группа (n = 35) 4 th group (n = 35)	χ^2 / p
<i>C. albicans</i>	14 (56.0)	58 (50.9)	12 (63.2)	28 (80.0)	9.579 / 0.023
<i>C. krusei</i>	1 (4.0)	10 (8.8)	5 (26.3)	3 (8.6)	6.982 / 0.073
<i>C. glabrata</i>	2 (8.0)	3 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4.336 / 0.228
Плесневые грибы Mold fungi	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1.4 / 0.7
Не выявлено Not detected	8 (32.0)	41 (36.0)	2 (10.5)	4 (11.4)	11.286 / 0.011

кроты ВИЧ-инфицированными пациентами. Положительный результат на грибы рода *Candida* регистрировался достаточно часто. Так, у пациентов во 2-й группе в мазке из зева грибы рода *Candida* были выявлены у 63.2 % (72) пациентов, в 3-й группе — у 52.6 % (10), в 4-й — у 60.0 % (21) ВИЧ-инфицированных. Гораздо меньше их было в 1-й группе (36.0 % — 9), где высевалась патогенная микрофлора, которая, возможно, оказывала подавляющее воздействие на рост грибов рода *Candida* в ротоглотке пациентов ($\chi^2 = 4.878$; $p = 0.18$).

Полученные данные объединены для выявления причин развития пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов при массивном росте в мокроте *S. viridans*. Проведен дискриминантный анализ с целью определения силы значимости изучаемых факторов. Наиболее значимым в диагностике этиологического агента в изучаемых группах оказалось выявление МБТ ($F = 89.390$; $p < 0.000$), степень бактериального роста *S. viridans* ($F = 34.618$; $p < 0.000$), локализация изменений в легочной ткани ($F = 17.537$; $p < 0.000$); затем следовали использование АРВТ ($F = 9.368$; $p < 0.000$), стадия ВИЧ-инфекции ($F = 5.757$; $p < 0.000$) и вирусная нагрузка ($F = 3.757$; $p = 0.011$) в крови пациентов, степень роста грибов рода *Candida* в мокроте ($F = 3.454$; $p = 0.0170$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

S. viridans является частой находкой при культуральном исследовании мокроты у ВИЧ-инфицированных пациентов с различными инфекционными заболеваниями легочной ткани. Массивный рост *S. viridans* наблюдался у пациентов с бактериальными пневмониями, туберкулезом легких, а также в группе с неуточненным этиологическим агентом поражения легочной ткани.

У ВИЧ-инфицированных лиц с наличием *S. viridans* в мокроте количество CD4+ лимфоци-

may have had a suppressive effect on the growth of *Candida* fungi in the oropharynx of patients ($\chi^2 = 4.878$; $p = 0.18$).

The data obtained are combined to identify the causes of pneumonia in HIV-infected patients with massive growth in sputum *S. viridans*. We conducted a discriminant analysis to determine the strength of significance of the studied factors. The most significant in the diagnostics of the etiological agent in the studied groups was MBT ($F = 89.390$; $p < 0.000$), the degree of *S. viridans* bacterial growth ($F = 34.618$; $p < 0.000$), localization of changes in lung tissue ($F = 17.537$; $p < 0.000$); then the use of ART was followed ($F = 9.368$; $p < 0.000$), stage of HIV infection ($F = 5.757$; $p < 0.000$) and viral load ($F = 3.757$; $p = 0.011$) in patients' blood, the degree of growth of *Candida* fungi in sputum ($F = 3.454$; $p = 0.0170$).

CONCLUSION

S. viridans is a frequent finding in sputum culture in HIV-infected patients with various infectious diseases of the pulmonary tissue. The massive growth of *S. viridans* was observed in patients with bacterial pneumonia, pulmonary tuberculosis, as well as in the group with the unspecified etiological agent of lung tissue damage.

In HIV-infected individuals with *S. viridans* in the sputum, the number on Me CD4+ lymphocytes was 150 cells/ μ l, the viral load — 191 668.5 copies of HIV RNA in 1 ml, while in every fourth patient had no herpetic dermatitis, brain toxoplasmosis or candidal lesion of the oropharynx and intestines. X-ray examination in this group more often revealed left-sided lower lobe infiltration (32.5%) and single hydrothorax (25.4%).

Thus, in the presence of clinical and radiological signs of lower respiratory tract infections in HIV-infected patients, it is initially necessary to

тов по *Me* составило 150 кл./мкл, вирусная нагрузка — 191 668,5 копий РНК ВИЧ в 1 мл, при этом у каждого четвертого пациента не было выявлено герпетического дерматита, токсоплазма головного мозга и кандидозного поражения ротоглотки и кишечника. При рентгенологическом исследовании в этой группе чаще выявлялась левосторонняя нижнедолевая инфильтрация (32,5 %) и односторонний гидроторакс (25,4 %).

Таким образом, при наличии клинико-рентгенологических признаков инфекций нижних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов изначально необходимо дифференцировать туберкулез органов дыхания, оценить результат посева мокроты на микрофлору, что поможет в диагностике бактериальной пневмонии, исключить пневмоцистоз и, в последнюю очередь, — вирусное поражение легочной ткани. Если у пациента отсутствуют другие этиологические причины инфекций нижних дыхательных путей, нельзя исключать поражение легочной ткани *S. viridans*.

Полученные в ходе исследования результаты можно рекомендовать к использованию на практике для проведения дифференциальной диагностики пневмонии у ВИЧ-инфицированных

differentiate respiratory tuberculosis, to estimate a culture sputum, which will help in the diagnostics of bacterial pneumonia, to exclude pneumocystosis and the last, viral damage of the lung tissue. If the patient has no other etiological causes of lower respiratory tract infections, damage to the lung tissue of *S. viridans* cannot be excluded.

The results obtained during the study can be recommended for use in practice for the differential diagnostics of pneumonia in HIV-infected patients, especially without the growth of pathogenic microflora in sputum, and lower lobe localization of the process in the lung tissue in the massive growth of commensal *S. viridans*.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

пациентов, особенно без роста патогенной микрофлоры в мокроте, нижнедолевой локализации процесса в легочной ткани при наличии массивного роста комменсала *S. viridans*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зими́на В.Н., Астафьев А.В. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика // Пульмонология. 2016. Т. 4 (26). С. 488–497.
2. Choi S.H., Cha S.I., Choi K.J. et al. Clinical characteristics of community-acquired *viridans* streptococcal pneumonia // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2015 Jul. Vol. 78. (3). P. 196–202. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.196.
3. Sugihara E., Kido Y., Okamoto M. et al. Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly // Kurume Med. J. 2004. Vol. 51 (1). P. 53–57.
4. Shinzato T., Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections // Clin. Infect. Dis. 1995. Vol. 21 (3). P. 238–243.
5. Takayanagi N., Kagiyama N., Ishiguro T., Tokunaga D., Sugita Y. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess // Respiration. 2010. Vol. 80. P. 98–105.
6. Sarkar T.K., Murarka R.S., Gilardi G.L. Primary *Streptococcus viridans* pneumonia // Chest. 1989. Vol. 96. P. 831–834.
7. Донецкая Э.Г.-А. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
8. Гудинова Ж.В., Жернакова Г.Н., Толькова Е.И. Дружелюбная статистика: статистический анализ медицинских баз данных: пошаговые инструкции. Омск: Изд-во ОмГМА, 2014. Вып. 1. 112 с.

REFERENCES

1. Zimina V.N., Astafyev A.V. (2016). Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention. *Russ. Pulmonology*, 4 (26), 488–497. In Russ.
2. Choi S.H., Cha S.I., Choi K.J. et al. (2015). Clinical characteristics of community-acquired *viridans* streptococcal pneumonia. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*, 78 (3), 196–202. doi: 10.4046/trd.2015.78.3.196.
3. Sugihara E., Kido Y., Okamoto M. et al. (2004). Clinical features of acute respiratory infections associated with the *Streptococcus milleri* group in the elderly. *Kurume Med. J.*, 51 (1), 53–57.
4. Shinzato T., Saito A. (1995). The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clin. Infect. Dis.*, 21 (3), 238–243.
5. Takayanagi N., Kagiyama N., Ishiguro T., Tokunaga D., Sugita Y. (2010). Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration*, 80, 98–105.
6. Sarkar T.K., Murarka R.S., Gilardi G.L. (1989). Primary *Streptococcus viridans* pneumonia. *Chest*, 96, 831–834.
7. Donetskaya E.G.A. (2011). *Clinical Microbiology: A Guide for Clinical Laboratory Diagnostics Specialists*. Moscow, 480 p. In Russ.
8. Gudina J.V., Zhernakova G.N., Tolkova E.I. (2014). *Friendly Stats: Statistical Analysis of Medical Databases: Step-by-step Instructions*. Omsk, 1, 112 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пузырёва Лариса Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Мордык Анна Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Извекова Ирина Яковлевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Родькина Лариса Анатольевна — канд. мед. наук, заведующий клинико-лабораторным отделением БУЗОО «Инфекционная клиническая больница № 1 им. Далматова Д.М.» (Омск).

Образец цитирования: Пузырева Л.В., Мордык А.В., Извекова И.Я., Краснова Е.И., Родькина Л.А.. Влияние *Streptococcus viridans* на развитие ко-инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 3. С. 4–14.

ABOUT THE AUTHORS

Puzyreva Larisa Vladimirovna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University.

Mordyk Anna Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Phthisiosurgery and Infectious Diseases, Omsk State Medical University.

Izvekova Irina Yakovlevna — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Infections Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Rodkina Larisa Anatolyevna — Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical and Laboratory Department, Infectious Clinical Hospital No. 1 named after D.M. Dalmatov (Omsk).

Citation example: Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Izvekova I.Ya., Krasnova E.I., Rodkina L.A. (2019). Effect of *Streptococcus viridans* on the development of co-infections in HIV-infected patients. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 3, 4–14.