

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.828.6]-092.612.017.1.064]-06:601.34-002-022]-078

Корогодская Е.Г.<sup>1</sup>, Умбетова К.Т.<sup>1</sup>, Белая О.Ф.<sup>1</sup>, Мазус А.И.<sup>2</sup>, Юдина Ю.В.<sup>1</sup>, Белая Ю.А.<sup>3</sup>, Сметанина С.В.<sup>2</sup>, Алленов М.Н.<sup>2</sup>, Пак С.Г.<sup>1</sup>

### РАЗНООБРАЗИЕ ЛПС/О-АНТИГЕНОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА СТАДИИ ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России;

<sup>2</sup>Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, г. Москва, РФ

*Цель – установление частоты выявления ЛПС/О-антигенов широко распространенных возбудителей кишечных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.*

**Материалы и методы.** Обследованы 48 больных ВИЧ-инфекцией на стадиях 4А, 4Б и 4В (25 мужчин и 23 женщины) без диареи, средний возраст больных составил  $36,78 \pm 7,8$  года. Пробы кала (2–4 пробы от больного, с интервалом 5–7 дней) исследованы в коагуляции на присутствие ЛПС/О-антигенов *S.sonnei*, *S.flexneri* 1-5, 6, *Salmonella sgr. B*, *C1*, *C2*, *D*, *E*, *Y.pseudotuberculosis* I, III, *Y.enterocolitica* 03, 09, *Campylobacter* (*C.jejuni*, *C.coli*, *C.lari*).

**Результаты.** Впервые показано, что у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, несмотря на отсутствие диареи, отмечается достаточно высокое присутствие в кале (72, 55%) ЛПС/О-антигенов разнообразных возбудителей – шигелл, сальмонелл, иерсиний. При этом антигены кампилобактерий встречались относительно редко. В стадиях 4А, 4Б и 4В общая частота выявления ЛПС/О-антигенов в пробах кала достоверно не отличалась и составляла 64,3, 91,3, 68,6% соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

**Заключение.** Высокое содержание ЛПС/О-антигенов может усилить токсическую нагрузку у больных ВИЧ-инфекцией, в том числе на иммунную систему.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; липополисахариды; О-антигены; кишечные бактерии; коагуляция.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (1): 4–7.

Korogodskaya E.G.<sup>1</sup>, Umbetova K.T.<sup>1</sup>, Belaia O.F.<sup>1</sup>, Mazus A.I.<sup>2</sup>, Yudina Y.V.<sup>1</sup>, Belaia Y.A.<sup>3</sup>, Smetanina S.V.<sup>2</sup>, Allenov M.N.<sup>1</sup>, Pak S.G.<sup>1</sup>

DIVERSITY OF LPS / O-ANTIGENS OF CAUSATIVE AGENTS OF INTESTINAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION AT THE STAGE OF SECONDARY DISEASES

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991,

<sup>2</sup> Infectious Clinical Hospital № 2, 15, Vosmoy Sokolinoy gory Str., Moscow, Russian Federation, 105275,

<sup>3</sup> D.I. Ivanovsky Institute of Virology, 16, Gamalei Str., Russian Federation, Moscow, 123098

*The goal was to establish the frequency of detection of LPS O antigens of common causative agents of intestinal infections in HIV-infected patients at the stage of secondary diseases.*

**Materials and methods.** The study included 48 HIV-infected patients at the stage 4A, 4B, 4V (25 men and 23 women), without diarrhea, a mean age of patients was  $36,78 \pm 7,8$  years. Stool samples (2–4 samples from patient in interval of 5–7 days) were studied for the presence of LPS/O-antigens of *S.sonnei*, *S.flexneri* 1-5, 6, *Salmonella sgr. B*, *C1*, *C2*, *D*, *E*, *Y.pseudotuberculosis* I, III, *Y.enterocolitica* 03, 09, *Campylobacter* (*C.jejuni*, *C.coli*, *C.lari*) in coagglutination.

**Results.** It was found that HIV-infected patients at the stage of secondary diseases have relatively high presence of LPS/O-antigens of various pathogens – *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, in feces (72, 55%). But *Campylobacter* antigens were relatively rare. In stages 4A, 4B and 4V overall detection rate of LPS/O-antigens in stool samples did not differ significantly and was 64,3%, 91,3%, 68,6%, respectively ( $r \geq 0,05$ ).

**Conclusion.** The high content of LPS/O-antigens may increase the toxic load in patients with HIV infection, including the immune system.

Key words: HIV infection, lipopolysaccharide, O-antigens, intestinal bacteria, coagglutination.

Citation: *Epidemiologiya i Infetsionnye Bolezni*. 2015; 20 (1): 4–7. (In Russ.)

В настоящее время важнейшей медико-социальной проблемой в Российской Федерации остается ВИЧ-инфекция. Активизация оппортунистических

инфекций – одна из наиболее частых причин смерти ВИЧ-инфицированных больных. Диареей страдают 40–80% больных ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии [1].

Возбудители кишечных инфекционных заболеваний наряду с другими микроорганизмами играют важную роль у данных больных, определяя особенности течения и прогноз основного заболевания.

Для корреспонденции: Белая Ольга Федоровна, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова МЗ РФ; e-mail: ofbelaya@mail.ru

Так, показано, что кампилобактериоз у больных СПИДом сопровождается часто бактериемией, более частыми случаями госпитализации и в целом сокращает срок жизни больных [2].

Существует тесная взаимосвязь иммунной системы и микрофлоры кишечника: иммунная система кишечника является местом, где в основном происходят разрушение CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и репликация ВИЧ. Иммунная система слизистой оболочки ЖКТ играет важную роль как в дебюте ВИЧ-инфекции, так и на стадии развернутых клинических проявлений. При острой стадии ВИЧ-инфекции в слизистой оболочке кишечника обнаруживается значительное количество вирусов и отмечается атрофия кишечных ворсинок и связанное с этим нарушение всасывания [3]. В дальнейшем у больных ВИЧ-инфекцией отмечается атрофия не только ворсинок кишечника, но и ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (gut-associated lymphoid tissue – GALT), включающей в себя пейеровы бляшки, мезентериальные лимфатические узлы, лимфоциты эпителия и базальной мембраны. GALT играет ключевую роль в защите от проникновения микроорганизмов кишечника в системный кровоток. Кроме того, здесь происходит формирование лимфоцитов, секретирующих IgA и отвечающих за защиту слизистых всего организма [4].

В свою очередь выраженные дисбиотические изменения в кишечнике ухудшают течение основного заболевания, снижают эффективность лечения и могут стать патогенетическим фактором функциональных и морфологических нарушений в организме. ВИЧ-инфекция может способствовать формированию хронических воспалительных заболеваний кишечника вследствие нарушения механизмов колонизационной резистентности и усиления микробной транслокации [5].

Кишечные бактериальные инфекции и их возбудители отличаются широкой распространенностью во всем мире и трудностями этиологической диагностики. В частности, в России истинная инфицированность населения возбудителями кишечных инфекций превышает регистрируемую заболеваемость в 10–15 раз, а выявление антигенов возбудителей кишечных инфекций отмечается у большого числа практически здоровых лиц [6].

Известно, что эндотоксин/ЛПС грамотрицательных бактерий, который оказывает разнообразные биологические эффекты как напрямую, так и опосредованно через клетки-мишени, в том числе в малых дозах, при острых, хронических и латентных формах инфекционного процесса является причиной развития воспаления, на фоне которого возникает и усугубляется тяжесть клинического течения многих других заболеваний [7].

В связи с этим представляется актуальным изучение циркуляции в организме больных ВИЧ-инфекцией ЛПС/О-антигенов возбудителей распространенных кишечных инфекций в качестве факто-

ров, лежащих в основе синдрома интоксикации и возможной декомпенсации основного патологического процесса у ВИЧ-инфицированных больных. Совершенствование лабораторной диагностики этих заболеваний позволит создать базу для адекватного лечения данной группы больных.

Цель – установление частоты выявления ЛПС/О-антигенов широко распространенных возбудителей кишечных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

## Материалы и методы

В течение 2012–2014 гг. обследовано 48 больных ВИЧ-инфекцией (25 мужчин и 23 женщины) без диареи, которые находились на лечении во 2-й клинической инфекционной больнице ДЗ г. Москвы. Возраст больных колебался от 26 до 64 лет (средний возраст  $36,78 \pm 7,8$  года).

Диагноз заболевания установлен на основании анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Стадия заболевания определена согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции в новой редакции [8]. В исследование вошли 12 (25%) больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний 4А, 11 (22,9%) на стадии 4Б и 25 (52,1%) на стадии 4В. У 30 (62,5%) больных диагностированы орофарингеальный кандидоз, у 12 (25%) – цитомегаловирусная инфекция, у 8 (16,6%) – herpes zoster, у 13 (27%) больных впервые диагностирован туберкулез, у 3 (6,3%) пациентов туберкулез отмечен в анамнезе. Из 48 обследованных нами больных сопутствующим заболеванием в 37 случаях диагностирован хронический вирусный гепатит (36 – ХВГС и 1 – ХВГВ + Д). В качестве контрольной группы обследованы здоровые доноры крови (40 человек).

В иммунологической реакции коагулирования на стекле с использованием соответствующих диагностикумов мы определяли присутствие в парных пробах кала от больных ЛПС/О-антигенов возбудителей кишечных инфекций (*S.sonnei*, *S.flexneri* 1-5, 6, *Salmonella sgr.* В, С1, С2, D, E, *Y.pseudotuberculosis* I, III, *Y.enterocolitica* 03, 09, *Campylobacter* (*C.jejuni*, *C.coli*, *C.lari*).

От каждого больного за время его пребывания в стационаре исследовали от 2 до 5 проб кала с интервалом в 5–7 дней. Методика постановки реакции коагулирования и подготовки биопроб описана ранее [9, 10].

## Результаты и обсуждение

Из 48 обследованных больных 4А стадия установлена у 12 человек (исследовано 28 проб кала), 4Б стадия – у 11 человек (23 пробы кала), 4В стадия – у 25 человек (51 проба кала).

В общей сложности ЛПС/О-антигены возбудителей кишечных инфекций были найдены у 77,08% больных (в 72,5% проб кала). В контрольной группе доноров крови (40 человек) антигены возбудителей кишечных инфекций в кале не найдены.

**Частота выявления ЛПС/О-антигенов возбудителей кишечных инфекций в кале у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний**

Выявленный ЛПС/О-антиген	Стадия заболевания/число проб кала			Итого
	4А/28	4Б/23	4В/51	
<i>S. sonnei</i>	6	5	8	
<i>S. flexneri</i> 1-5		1		24 (23,5)
<i>S. flexneri</i> 6		3	1	
<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i> , <i>C. lari</i>		1	3	4 (3,9)
<i>Salmonella</i> sgr.B	2		4	
<i>Salmonella</i> sgr.C1	1			
<i>Salmonella</i> sgr.C2			1	20 (19,6)
<i>Salmonella</i> sgr.D	3		4	
<i>Salmonella</i> sgr.E	1	3	1	
<i>Y. pseudo-tuberc.</i> I	2	2	4	
<i>Y. pseudo-tuberc.</i> III	3	5	8	
<i>Y. enterocolitica</i> O3			1	26 (25,5)
<i>Y. enterocolitica</i> O9		1		
Всего ...	18/28 (64,3)	21/23 (91,3)	35/51 (68,6)	74/102 (72,5)

Примечание. В скобках – проценты.

Частота выявления антигенов иерсиний составляла 25,5%, антигенов шигелл – 23,5%, антигенов сальмонелл – 19,6% (без статистической разницы между ними), а антигенов кампилобактерий значительно ниже (3,9%;  $p \leq 0,002$ ).

У пациентов в стадиях 4А, 4Б и 4В общая частота выявления ЛПС/О-антигенов в пробах кала достоверно не отличалась и составляла 64,3, 91,3 и 68,6% соответственно ( $p \geq 0,05$ ). Также достоверно не отличалась частота выявления антигенов шигелл от таковой сальмонелл и иерсиний среди больных различных стадий заболевания – 4А, 4Б и 4В.

Подробно специфичность выявленных антигенов представлена в таблице. Среди антигенов шигелл чаще всего выявлены ЛПС/О-антигены шигелл Зонне, среди антигенов сальмонелл – ЛПС/О-антигены сальмонелл серогрупп Д, В, Е, среди антигенов иерсиний – ЛПС/О-антигены иерсиний псевдотуберкулеза III и I.

**Заключение**

Исследование ЛПС/О-антигенов возбудителей кишечных инфекций из числа наиболее часто встречающихся у населения впервые показало, что у ВИЧ-инфицированных на стадии вторичных заболеваний отмечается достаточно высокое присутствие в кале (у 72,5% больных) ЛПС/О-антигенов разнообразных возбудителей – шигелл, сальмонелл, иерсиний. При этом антигены кампилобактерий встречались относительно редко.

Обследованные ВИЧ-инфицированные больные на разных стадиях заболевания в основном мало отличались по спектру и частоте выявляемых ЛПС/О-антигенов кишечных патогенов.

Полученные данные свидетельствуют, что ВИЧ-инфицированные на стадии вторичных заболеваний, несмотря на отсутствие диареи, имеют в кишечнике ЛПС/О-антигены шигелл, сальмонелл, иерсиний и кампилобактерий, которые могут, несомненно, оказывать определенную токсическую нагрузку на организм, влиять на иммунную систему, а также рассматриваться как маркеры известных дисбиотических сдвигов в количестве и составе микрофлоры кишечника [11].

Интересно отметить, что общая частота выявления в кале у больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний без диареи ЛПС/О-антигенов основных возбудителей кишечных инфекций практически не отличалась от их суммарного выявления у больных бактериологически не подтвержденными кишечными инфекционными заболеваниями [12]. Примененный метод коагутинации является удобным в использовании неинвазивным методом диагностики.

Своевременное выявление ЛПС/О-антигенов в кишечнике даже при отсутствии у больных диареи требует внимания с точки зрения дополнительного более тщательного обследования больных и возможной коррекции лечения. Следует отметить, что ЛПС/О-антигены патогенных кишечных бактерий, обнаруженные в кишечнике, позволяют предположить присутствие и других факторов патогенности этих бактерий, например экзотоксинов. Однако этот вопрос требует изучения в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feasey N.A., Healey P., Gordon M.A. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34 (6): 587–603.
2. Sorvillo F.J., Lieb L.E., Waterman S.H. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1991; 4 (6): 598–602.
3. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D. et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (4): e1000852.
4. Lichtman S.M. Bacterial translocation in humans. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33 (1): 1–10.
5. Kamat A., Ancuta P., Blumberg R.S., Gabuzda D. Serological markers for inflammatory bowel disease in AIDS patients with evidence of microbial translocation. *PLoS One.* 2010; 5 (11): e15533.
6. Беляя Ю.А., Беляя О.Ф., Петрухин В.Г., Быстрова С.М. Антигены патогенных кишечных бактерий у здоровых добровольцев. In: *Applied and Fundamental Studies: Proceedings of the 5th International Academic Conference.* April 29–30, 2014, St. Louis, Missouri, USA / Ed. Y. Maximov. St. Louis; 2014: 117–121.
7. Пак С.Г., Беляя О.Ф., Малов В.А., Волчкова Е.В., Еровиченков А.А. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии. *Журнал инфектологии.* (СПб.). 2009. 1 (1): 9–17.
8. Приказ МЗиСР РФ № 166 от 17.03.2005 г. М.; 2005.
9. Беляя О.Ф., Черкасов В.Л., Беляя Ю.А., Быстрова С.М., Ценева Г.Я., Вяльба Е.В. *Реакция коагутинации при кишечных инфекционных заболеваниях:* Методические рекомендации МЗ СССР. М.; 1990.
10. Беляя Ю.А., Беляя О.Ф., Быстрова С.М., Петрухин В.Г., Про-

кофьева Е.М. Способ получения диагностикума для выявления термостабильных антигенов кампилобактеров. *Патент РФ № 2086984, 10 августа 1997 г.*

11. Скачков М.В., Михайлова Н.Р., Михайлов С.П. Микробный биоценоз кишечника у больных с ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и иммунопрофилактика*. 2007; 6 (37): 14–16.
12. Белая О.Ф., Гюлазян Н.М., Андрекайте Н.А. Выявление маркеров токсинов кишечных бактерий для диагностики и оценки эффективности лечения острых кишечных инфекций. *Фарматека*. 2010; 4: 58–63.

#### REFERENCES

1. Feasey N.A., Healey P., Gordon M.A. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34 (6): 587–603.
2. Sorvillo F.J., Lieb L.E., Waterman S.H. Incidence of campylobacteriosis among patients with AIDS in Los Angeles County. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1991; 4 (6): 598–602.
3. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D. et al. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (4): e1000852.
4. Lichtman S.M. Bacterial translocation in humans. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33 (1): 1–10.
5. Kamat A., Ancuta P., Blumberg R.S., Gabuzda D. Serological markers for inflammatory bowel disease in AIDS patients with evidence of microbial translocation. *PLoS One*. 2010; 5 (11): e15533.
6. Belaia Yu.A., Belaia O.F., Petrukhin V.G., Bystrova S.M. Antigens of pathogenic intestinal bacteria in healthy volunteers. In: *Applied and Fundamental Studies: Proceedings of the 5th International Academic Conference*. April 29–30, 2014, St. Louis, Missouri, USA / Ed. Y. Maximov. St. Louis; 2014: 117–21. (in Russian)
7. Pak S.G., Belana O.F., Malov V.A., Volchkova E.V., Erovičnikov A.A. Experience and prospects of studying intoxication syndrome in infectious pathology. *Zhurnal infektologii*. (St. Petersburg). 2009. 1 (1): 9–17. (in Russian)
8. Order of the Russian Federation № 166 Ministry of Health and Social Development from 17.03.2005. Moscow; 2005. (in Russian)

9. Belaya O.F., Cherkasov V.L., Belaya Yu.A., Bystrova S.M., Tseneva G.Ya., Vyal'ba E.V. Coagglutination Reaction in Intestinal Infectious Diseases. Guidelines HM USSA. Moscow; 1990. (in Russian)
10. Belaya Yu.A., Belaya O.F., Bystrova S.M., Petrukhin V.G., Prokof'eva E.M. A Method of Producing Diagnosticum to Detect Campylobacter Thermostable Antigens. *Patent RF 2086984, August 10, 1997*. (in Russian)
11. Skachkov M.V., Mikhaylova N.R., Mikhaylov S.P. Microbial biocenosis of the intestine in patients with HIV infection. *Epidemiologiya i immunoprofilaktika*. 2007; 6 (37): 14–6. (in Russian)
12. Belaya O.F., Gyulazyan N.M., Andrekayte N.A. Identification of markers of intestinal bacterial toxins for the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of acute intestinal infections. *Farmateka*. 2010; 4: 58–63 (in Russian)

Поступила 01.12.14

Received 01.12.14

#### Сведения об авторах:

**Корогодская Екатерина Геннадьевна**, аспирант каф. инфекционных болезней МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **Умбетова Карина Туракбаевна**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **Мазус Алексей Израилевич**, доктор мед. наук, проф., руководитель МГЦ СПИД, Главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы; **Юдина Юлия Владимировна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИИ Молекулярной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **Сметанина Светлана Васильевна**, канд. мед. наук, зам. гл. врача ИКБ № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы; **Алленов Михаил Николаевич**, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; **Пак Сергей Григорьевич**, доктор мед. наук, проф., Почетный профессор каф. инфекционных болезней МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.