

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ники НЕК і АНО свідчать про активний запальний процес і наявність алергічної налаштованості, а зниження КФП – про можливість генералізації інфекції, що потребує корекції протизапальної терапії. Збереження ІЛП на рівні показника у здорових дітей дозволяє визначити здатність організму адекватно відповідати на антигенний подразник.

5. Використовування в комплексній терапії ІМ у дітей, старших 7 років, аміксину ІС – індуктора ендogenousного інтерферону, який справляє імуномодулюючий і протівірусний ефект, сприяло нормалізації усіх показників загального реактивно-го потенціалу організму.

### Література

1. Крамарев С.А. Инфекционный мононуклеоз у детей: вопросы иммунопатогенеза и лечения / С.А. Крамарев, О.В. Выговская // Здоров'я України. – 2011. – № 4 (19). – С. 57-59.
2. Маврутенков В.В. Епштейна–Барр інфекція: імунопатогенез, клініка, діагностика та лікування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.В. Маврутенков. – Дніпропетровськ, 2008. – 35 с.

3. Виговська О.В. Стан імунітету і системи апоптозу при інфекційному мононуклеозі Епштейна–Барр вірусної етіології в дітей / О.В. Виговська, С.О. Крамарев, Н.М. Тарадій // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф., пленуму Асоціації інфекціоністів України (Суми, 19-20 травня 2011 р.). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 177-178.

### PECULIARITIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AND OPTIMIZATION OF THERAPY

*A.I. Bobrovytska, I.V. Yatsenko, N.V. Shvetsova, V.V. Orlenko*

*SUMMARY. The estimation of efficiency of complex therapy is conducted with the use of amixin IC at infectious mononucleosis in 75 children. It was more easy flow of the disease and reduction of terms of treatment on  $5,6 \pm 1,9$  days.*

**Key words:** *children, amixin, mononucleosis.*

Отримано 6.06.2012 р.

© Москалюк В.Д., Баланюк І.В., 2013  
УДК 616.345-008.87-06:616.98-097:578.828.6

**В.Д. Москалюк, І.В. Баланюк**

## КІЛЬКІСНА І ВИДОВА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

*У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД виявили порушення мікробіоценозу товстої кишки, що проявляється дефіцитом облигатної мікрофлори, значними змінами її якісного складу і збільшенням числа умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ). При усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота розвитку різних ступенів дисбіозу достовірно вища, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05-0,001$ ). Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії ( $r=0,74...0,91$ ).*

**Ключові слова:** *ВІЛ-інфекція/СНІД, дисбіоз кишечнику.*

Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення органів і систем, що в поєднанні з імунодефіцитом обумовлюють тяжкість перебігу та наслідки цього захворювання. Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до клінічно розгорненої стадії СНІДу – має характер системної патології [1]. Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підставою для виконання роботи послужило відоме положення про тісний взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та імунітетом [2]. Хоча взаємні впливи дисбіотичних реакцій та імунологічних зрушень багатоманітні, зазвичай етіологічна роль у їх патогенезі відводиться мікрофлорі [3, 4], але відомо, що виникненню дисбіозу може сприяти імунодефіцит.

З іншого боку, зміна складу кишкової мікрофлори порушує захисні механізми організму, а останні сприяють порушенням мікроекології кишечника [5-7]. Індигенна мікрофлора кишечника має важливе значення в механізмах формування неспецифічних реакцій організму і передусім імунітету; вона забезпечує універсальні імуномодулювальні ефекти, що включають імуностимуляцію, імуносупресію, а також ад'ювантні, мітогенні та імуногенні дії [8, 9].

### Пацієнти і методи

У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію (18 перебували у I, 35 – у II, 14 – у III і 9 – у IV клінічній стадії недуги) проводили якісне і кількісне вивчення складу мікрофлори товстої кишки.

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [10]. Здійснювали мікробіологічне дослідження фекалій з визначенням характеру і ступеня мікробної колонізації, тобто ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [11]. Культури УПМ визначали відповідно до загальноприйнятих методів мікробіологічних досліджень [12].

Дослідження виконували за люб'язної допомоги директора Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Меч-

никова НАМН України (м. Харків) проф. Ю.Л. Волянського та завідувача лабораторії екологічного та епідеміологічного моніторингу, старшого наукового співробітника С.А. Деркач.

Контролем служили проби, отримані від 40 практично здорових осіб, умови харчування яких були майже такими ж, як і у хворих. Отримані результати наближались до прийнятого нормального вмісту мікрофлори кишок [13, 14].

### Результати досліджень та їх обговорення

Вивчення мікрофлори товстої кишки у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД виявило наступне.

Усі клінічні стадії ВІЛ-інфекції супроводжувались дисбіозом різної глибини. Так, при I стадії недуги знижувалась кількість ентеробактерій у випорожненнях, у тому числі коліформних анаеробів, які в нормальних умовах переважно колонізують тонку кишку: рівень біфідобактерій не перевищував  $10^5$  КУО/г, а лактобактерій –  $10^4$  КУО/г ( $p < 0,05$ ). Відзначали й зменшення кількості *E. coli* з нормальною ферментативною активністю та підвищення чисельності *E. coli* з гемолітичною активністю.

Відтак у (61,1±11,5) % таких хворих було встановлено I ступінь дисбіозу, а у (27,8±10,6) % – II, що достовірно перевищувало частоту цієї ознаки у здорових осіб ( $p < 0,05-0,001$ ). Важливо, що при будь-якій клінічній стадії ВІЛ-інфекції частота нормобіозу товстої кишки була статистично суттєво нижчою, ніж у здорових людей ( $p < 0,001$ , табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь дисбіозу товстої кишки при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (M±m, %)

Ступінь дисбіозу	Здорові особи (n=40)	Клінічна стадія ВІЛ-інфекції			
		I (n=18)	II (n=35)	III (n=14)	IV (n=9)
0	85,0±5,6	11,1±7,4*	8,5±4,7*	0,0*	0,0*
I	10,0±4,7	61,1±11,5*	14,3±5,9	7,1±6,9	11,1±10,5
II	5,0±3,4	27,8±10,6*	34,3±8,0*	35,7±12,8*	22,2±13,9*
III	–	–	28,6±7,6*	42,9±13,2*	44,4±16,6*
IV	–	–	14,3±5,9*	14,3±9,4*	22,2±13,9*

Примітка. \* – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05-0,001$ ).

Щоправда, жоден з представників УПМ не вирізнявся достовірно частішим виділенням від осіб цієї групи, порівняно зі здоровими особами.

При II клінічній стадії ВІЛ-інфекції кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10-100 разів. В усіх хворих спостерігалось значне зниження рівня біфідобактерій

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

( $10^2$ - $10^6$  КУО/г) та лактобактерій ( $10^2$ - $10^6$  КУО/г). Недуга призвела не тільки до дисбалансу у нормофлорі, але й до заселення товстої кишки УПМ. Так, у цих хворих виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність епідермального стафілокока. Крім цього, у них знаходили одного з найагресивніших представників УПМ – *S. aureus*. У більшості захворілих кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida* перевищувала фізіологічний показник у 2-4 рази. Важливо відзначити, що надмірний ріст дріжджоподібних грибів спостерігався при дефіциті біфідофлори, тоді як при нормальному вмісті біфідобактерій ( $10^9$  КУО/г) гриби роду *Candida* виявлялися лише у 8,6 % хворих у кількості не більше  $10^3$  КУО/г.

Виявили статистично достовірну патологічну колонізацію товстої кишки умовно-патогенними ентеробактеріями: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* ( $10^2$ - $10^6$  КУО/г). У випорожненнях пацієнтів цієї групи, як правило, знаходили ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*) – ( $10^2$ - $10^4$  КУО/г) (мал. 1).

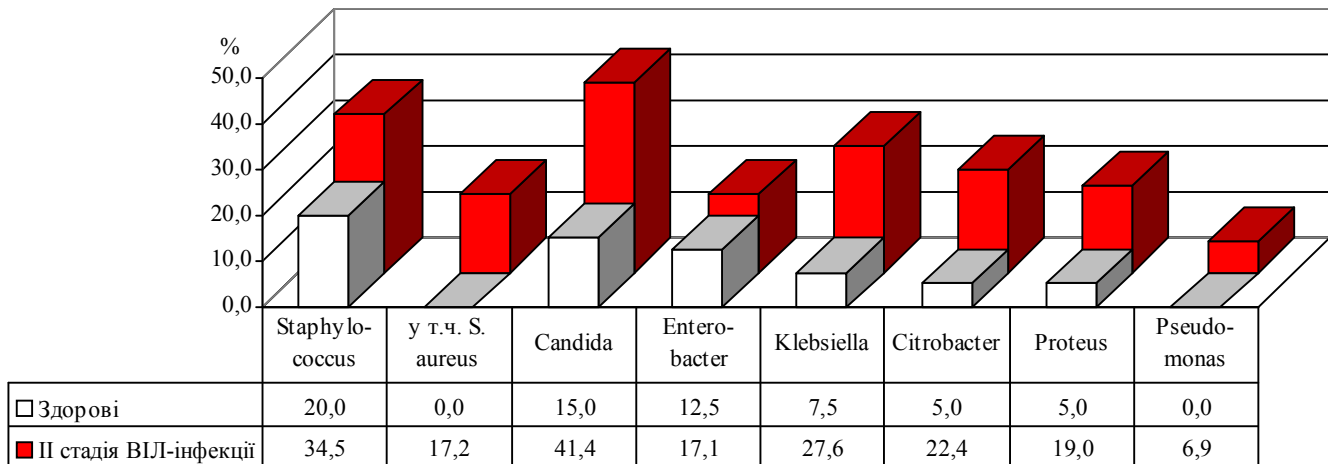
Розбалансованість екосистеми товстої кишки при ВІЛ-інфекції знайшла своє відображення в появі мікробних асоціацій УПМ в усіх хворих: з двох, трьох і навіть чотирьох видів. Асоціації склали: *E. coli* гемолітична, гриби роду *Candida*,

*S. aureus* і *Proteus spp.* або *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна і *Klebsiella spp.* або *Enterobacter spp.* чи *Citrobacter spp.*

При II клінічній стадії недуги розвивалися різкі кількісні зміни анаеробної мікрофлори. Так, кількість *Bifidobacterium spp.* була достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових осіб – ( $4,97 \pm 0,48$ ) проти ( $8,49 \pm 0,34$ ) Іг КУО/г. Низькими були й кількісні показники *Lactobacillus spp.* – ( $5,06 \pm 0,32$ ) проти ( $7,56 \pm 0,21$ ) Іг КУО/г у контрольній групі ( $p < 0,01$ ).

На тлі кількісного дисбалансу мікрофлори товстої кишки виявлялися значні зміни її якісного складу. Якісні ознаки порушення аеробної флори були різноманітними і частіше характеризувалися різким зменшенням кількості типових ешерихій (в окремих випадках кишкова паличка виявлялася лише в 4-5 розведеннях), в 1/4 досліджень ростом частки ешерихій зі слабкими ферментативними властивостями, рідше – лактозонегативних штамів.

Важливою ознакою порушення нормальної мікрофлори у таких хворих було збільшення відносного вмісту деяких представників УПМ: *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* і *Pseudomonas spp.* ( $p < 0,05$ - $0,01$ , мал. 1).



Мал. 1. Родовий склад мікрофлори фекалій при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції (%).

Примітка (тут і далі). \* – достовірна різниця порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,05$ - $0,001$ ).

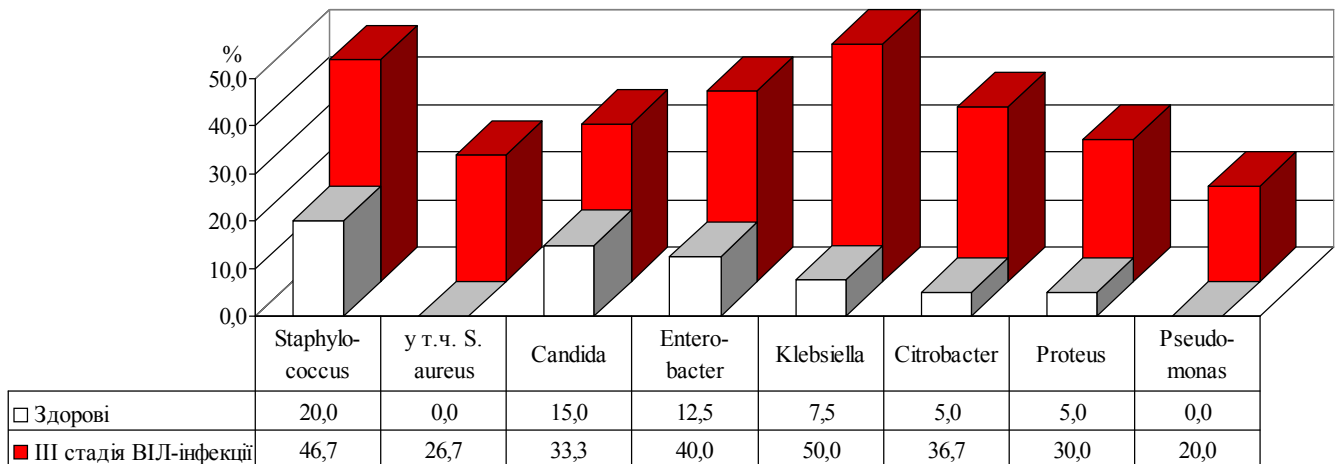
Як результат – у ( $34,3 \pm 8,0$ ) % таких хворих було встановлено II ступінь дисбіозу кишків, у ( $28,6 \pm 7,6$ ) % – III, а в ( $14,3 \pm 5,9$ ) % – IV, що достовірно перевищувало частоту цієї ознаки у здорових осіб ( $p < 0,05$ - $0,001$ , табл. 1).

Як видно з мал. 2 та 3, при III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, крім дисбалансу у нормофлорі, в абсолютній більшості пацієнтів встановлено й заселення товстої кишки УПМ. У таких осіб виявляли гемолітичну форму *E. coli* та частішу наявність

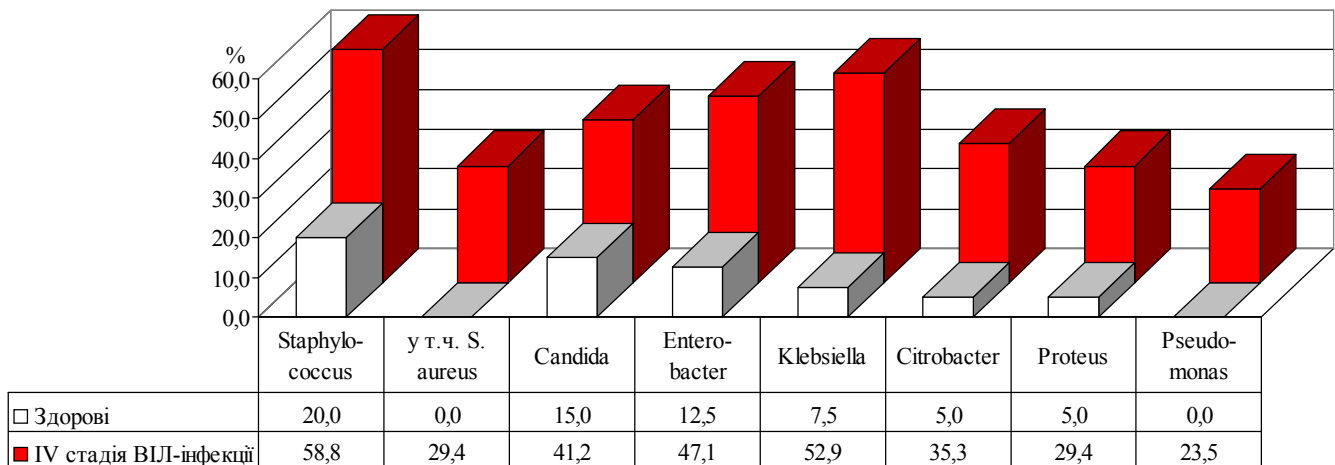
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

епідермального стафілокока. Крім цього, у кожного четвертого хворого знаходили особливо агресивного представника УПМ – *S. aureus*. Кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що перевищує фізіологічний показник у 10-100 разів, відзначена у 28,6 % хворих у III та у 33,3 % осіб у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Виявили статистич-

но достовірно збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* висівали у 33,3-50,0 % таких осіб. Частіше ( $p < 0,01-0,001$ ), ніж у здорових людей, виявляли цитробактер (*C. diversus*), протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і псевдомонаду (*P. aeruginosae*).



Мал. 2. Родовий склад мікрофлори фекалій при III клінічній стадії ВІЛ-інфекції.



Мал. 3. Родовий склад мікрофлори фекалій при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

У ряді випадків привертала увагу різкі якісні зміни та порушення кількісного співвідношення нормальної мікрофлори товстої кишки: у посівах відзначали переважний ріст УПМ за наявності лише одиничних колоній ешерихій чи повну їх відсутність. Як правило, дисбіоз при зазначених клінічних стадіях недуги характеризувався появою мікробних асоціацій УПМ з двох-чотирьох

видів. До складу таких асоціацій найчастіше входили: *E. coli* гемолітична, *Staphylococcus spp.* і/або *Proteus spp.* чи *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* гемолітична, *Klebsiella spp.* і *Citrobacter spp.* та ін.

Рівень біфідо- і лактобактерій – головних представників нормальної мікрофлори був істотно знижений і не мав вагомій тенденції до збільшення.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити динаміку мікрофлори у цих пацієнтів можна при зіставленні частоти виявлення дисбіозу різних ступенів. Подібно до осіб, які перебували у II клінічній стадії ВІЛ-інфекції, при наростанні імунодепресії (III-IV клінічні стадії) дисбіоз I ступеня реєструвався не частіше, ніж у здорових людей. Однак глибший дисбіоз товстої кишки (II-IV ступінь) виявляли у більшості таких хворих, причому декомпенсований дисбіоз III-IV ступенів встановлено в абсолютній більшості пацієнтів – (57,2±13,2) % при III і в (66,7±15,7) % – при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції (табл. 1).

Мабуть, ці дані можна вважати підтвердженням дисбіотичної реакції на фоні ВІЛ-інфекції.

Важливо, що комбінації УПМ були притаманні для усіх ступенів дисбіозу. Причому у разі III-IV ступеня асоціації з 3 УПМ були достовірно частішими ( $p < 0,05-0,001$ ). При III ступені дисбіозу достовірністю вирізнялося й поєднання з 4 представників УПМ.

Аналіз даних бактеріологічного дослідження при зіставленні з наростанням імунodefіциту (з використанням однофакторного дисперсійного аналізу і критерію Фішера) показав наявність зворотного зв'язку між прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії, і кількісним вмістом біфідо- та лактобактерій, кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю, а також прямий – з кількістю гемолітичних кишкових паличок, коагулазонегативних стафілококів та інших представників УПМ ( $p < 0,05-0,01$ ).

Так, в усіх групах істотно, порівняно з контролем, знижувався вміст біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок з нормальною ферментативною активністю ( $p < 0,05-0,01$ ). Найнижчий рівень біфідобактерій встановлювали при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (3,26±0,41) Іг КУО/г ( $p < 0,01$ ). В усіх ВІЛ-інфікованих закономірно виявляли суттєве зниження вмісту кишкової палички з нормальною ферментативною активністю. Найнижчі значення були в термінальній стадії недуги – (2,63±0,90) Іг КУО/г ( $p < 0,01$ ).

При дослідженні мікрофлори фекалій здорових осіб стафілококи висівалися в 20,0 %, кандиди – у 15,0 % випадків, інші УПМ – ще рідше. У незначного числа пацієнтів виявляли морганели, ентеробактери, псевдомонади, ацинетобактери та серації.

Характерно, що з наростанням ступеня дисбіозу зростала частота виділення умовно-патогенних мікроорганізмів, передусім – негемолітичних та коагулазонегативних стафілококів, які були на

першому місці за частотою виділення, грибів роду *Candida*, умовно-патогенних ентеробактерій: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*. У випорожненнях усіх пацієнтів, як правило, знаходили ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*). Важливо, що при III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота виділення представників УПМ була вищою, ніж при I-II стадіях, і в більшості випадків достовірно відрізнялася від відповідного показника у здорових осіб ( $p < 0,05-0,001$ ).

У таких хворих, як правило, виявляли мікробні асоціації УПМ з 2-4 видів.

Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії ( $r=0,74...0,91$ ).

Варто звернути увагу на те, що тільки 34,2 % пацієнтів зверталось за консультацією у зв'язку з дисфункцією кишечника, в решти лише активне обстеження дало змогу виявити дисбіотичні зміни.

Відомо, що значне зменшення CD4<sup>+</sup> Т-клітин при ВІЛ-інфекції підсилює процес мікробної транслокації. ВІЛ пошкоджує цілісність слизового епітелію, тим самим створюючи умови для розвитку дисбіозу кишечника [15].

Таким чином, відновлення кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД є однією з обов'язкових умов компенсації імунodefіциту.

### Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію порушується мікробіоценоз товстої кишки, що проявляється дефіцитом облигатної мікрофлори, значними змінами її якісного складу і збільшенням числа умовно-патогенних мікроорганізмів.

2. При усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота нормобіозу суттєво нижча, а частота розвитку різних ступенів дисбіозу товстої кишки достовірно вища, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05-0,001$ ).

3. Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії ( $r=0,74...0,91$ ).

### Література

1. Изучение эффективности полидана в комбинации с тимазидом при терапии ВИЧ-инфекции / М.Н. Папуашвили, Б.В. Пинегин, М.Ю. Щелканов, Г.Р. Мацевич // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
2. Перетц Л.Т. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / Л.Т. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
3. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины / А.А. Воробьев, Н.А. Абрамов, В.М. Бондаренко, Б.А. Шендеров // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 3. – С. 4-7.

4. Дисбактериозы кишечника: причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов (пособие для врачей и студентов) / [Н.М. Грачева, Н.Д. Юшук, Р.П. Чуприна и др.]. – М., 2009. – 45 с.
5. Дисбактериоз кишечника: метод. реком. / [А.Л. Верткин, Ю.Я. Венгеров, А.А. Машарова и др.]. – М., 2008. – 33 с.
6. Mims C.A. The Pathogenesis of Infectious Diseases / C.A. Mims. – London, 2007. – 282 p.
7. Apperloo-Renkema H.Z. Host – microflora interaction in systemic lupus erythematosus (SLE) circulating antibodies to the indigenous bacteria of the intestinal tract / H.Z. Apperloo-Renkema, H. Bootsma, B.I. Mulder // Epidemiol. Infect. – 2005. – Vol. 114. – P. 133-141.
8. Лыкова Е.А. Микробиологические и иммунобиологические нарушения и обоснование применения пробиотиков при инфекционной патологии у детей : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е.А. Лыкова. – М., 2010. – 44 с.
9. Resident bacterial flora and immune system / [L. Biancone, I. Monteleone, G. Del Vecchio Blanco et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2012. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 37-43.
10. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – Киев, 1986. – 27 с.
11. Грачёва Н.М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: метод. реком. / Н.М. Грачёва, Г.И. Гончаров, А.А. Аваков. – М., 1986. – 23 с.
12. Лабораторна діагностика та діагностичні критерії змішаних гострих кишкових інфекцій: метод. реком. / [Ю.Л. Волянський, С.А. Деркач, А.Й. Носатенко та ін.]. – Харків, 2000. – 52 с.
13. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – М. : Медицина, 2001. – 209 с.
14. Клиническая гастроэнтерология / [Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др.]: под ред. Н.В. Харченко. – Киев : Здоров'я, 2000. – 448 с.
15. Brenchley J. Bacterial translocation and T-cell dysfunction in HIV / J. Brenchley // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract TUSY402.

### QUANTITATIVE AND SPECIFIC DESCRIPTION OF COLON MICROFLORA FOR PATIENTS WITH HIV-INFECTION/AIDS

V.D. Moskalyuk, I.V. Balanyuk

*SUMMARY. In 76 patients with HIV-infection/AIDS was found out the violation of microbiocenosis of colon which manifests by the deficit of obligate microflora, considerable changes its high-quality composition and the increase of number of conditionally esse pathogenic microorganisms. At all of the clinical stages of HIV-infection the frequency of development of dysbiosis of different degrees for certain is more high, than in healthy persons ( $P < 0,05-0,001$ ). Set strong direct correlation of dysbiosis depth with progress HIV-infection which represent its clinical stages ( $r=0,74...0,91$ ).*

**Key words:** HIV-infection/AIDS, intestine dysbiosis.

Отримано 31.01.2013 р.

© Меленко С.Р., 2013  
УДК 616.98-097:578.828.6-06:616.153.96

**С.Р. Меленко**

## ВПЛИВ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ПОКАЗНИКИ ГЕМОГРАМИ ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

Буковинський державний медичний університет

*Встановлено прогресування анемії у більшості хворих на ВІЛ-інфекцію з розвитком імунодефіциту, який проявляється значним зниженням загальної кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, «активних» Т-клі-*

*тин і В-лімфоцитів, а також зростанням числа нульових і неповних Т-лімфоцитів. Визначено, що антиретровірусна терапія першого ряду дає змогу покращити окремі показники клітинного імунітету.*