



ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

3(73)2013

ВСЕУКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ



- Арбовірусні інфекції
- Грип та інші ГРВІ
- ВІЛ-інфекція
- Папіломавірусна та герпетичні інфекції
- Вірусні гепатити

ISSN 1681-2727



9 771681 272000

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

*Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
К.С. Волков,
О.П. Волосовець,
О.Л. Івахів,
С.І. Климнюк (заступник головного редактора),
І.М. Кліщ,
Л.Я. Ковальчук,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
Л.Т. Котляренко,
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник,
М.Д. Чемич,
Ю.І. Фещенко,
Л.С. Фіра.*

*І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
О.А. Голубовська (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
О.К. Дуда (Київ),
І.А. Зайцев (Донецьк),
О.М. Зінчук (Львів),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
В.М. Козько (Харків),
І.П. Колеснікова (Київ),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
Л.В. Мороз (Вінниця),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
К.С. Плочев (Софія, Болгарія),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
А.О. Руденко (Київ),
О.В. Рябоконт (Запоріжжя),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Суремченко (Дніпропетровськ),
А.Ф. Фролов (Київ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Широбоков (Київ),
А.М. Щербінська (Київ),
О.О. Ярош (Київ).*

Всеукраїнський науково-практичний
медичний журнал

Заснований у листопаді 1994 року
Виходить з 1995 року щоквартально

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 16795-5367 Р, видане Міністерством юстиції України 10.06.2010 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України від 26.05.2010 р. № 1-05/4 журнал «Інфекційні хвороби» повторно внесений до переліку наукових фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук у галузі медицини

Журнал включено до міжнародно наукометрично бази Google Scholar

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал
«Інфекційні хвороби».
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА
Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 31252273210444 в
ГУДКСУ в Тернопільській обл.;
МФО 838012.

Видання журналу рекомендоване вченою радою Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 1 від 29.08.2013 р.).

Дизайн, верстка Ярослава Теслюк

Підписано до друку 29.08.2013 р.

Видавець і виготівник:
ТДМУ імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1
м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2215 від 16.06.2005 р.

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ» посилення на журнал обов'язкове.

І.В. Баланюк

ВПЛИВ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ НА ПАРАМЕТРИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Буковинський державний медичний університет

При дослідженні у 76 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД ступеня дисбіозу товстої кишки та параметрів клітинного імунітету встановлено, що середні значення CD4⁺-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу (IPI) знижені при всіх ступенях дисбіозу, але тільки при III-IV клінічній стадії недуги вони достовірно нижчі за норму (кількість CD4⁺ клітин <570, IPI <1,0, p < 0,05).

Доведено безпосередній вплив дисбіозу на зазначені параметри клітинного імунітету: з його поглибленням при усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, попри відсутність статистично достовірних відмінностей, рівні CD4⁺-лімфоцитів у сироватці крові та IPI проявляють чітку тенденцію до зниження.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція/СНІД, дисбіоз товстої кишки, клітинний імунітет.

В основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4⁺-лімфоцитів, що є результатом х постійного руйнування та недостатнього поповнення х кількості з клітин-попередників. Добре відомо, що зниження числа CD4⁺-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та інших захворювань, які віднесено до діагностичних критеріїв в СНІДу [1, 2]. Зменшення кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів є основним маркером ВІЛ-інфекції, критерієм прогресування недуги й оцінки ефективності терапії [3-5].

В останні роки накопичені відомості про те, що мікрофлора кишечнику виконує і регулює багато функцій, що підтримують гомеостаз макроорганізму [6]. Зміни мікрофлори супроводжуються порушеннями в стані імунно системи організму людини [7].

Тому метою роботи було порівняння дисбіотичних змін при ВІЛ-інфекції з основним параметром клітинного імунітету – кількістю CD4⁺ клітин, а також з IPI, який є показником реактивності імунно системи.

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) зіставили ступінь дисбіозу товстої кишки та параметри клітинного імунітету.

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [8]. Здійснювали мікробіологічне дослідження фекалій з визначенням характеру і ступеня мікробно колонізації, тобто ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [9].

Для дослідження імунного статусу у хворих здійснювали забір венозної крові з ліктьової вени натще в ранковий час. Кров збирали у вакуумну пробірку, що містить антикоагулянт КЗЕДТА (1,5+0,15 мг/мл крові) [10]. Параметри клітинного імунітету досліджували у лабораторії Тернопільського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом на проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США).

У нормі кількість CD4⁺ клітин становить від 570 до 1100 в мкл сироватки крові; CD8⁺ клітин – від 450 до 850 в мкл сироватки крові, х IPI (CD4⁺/CD8⁺) – від 1,0 до 1,7 [11].

Результати досліджень та х обговорення

Дослідження клітинного імунітету при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції показало, що при I стадії недуги в 5 з 18 хворих (27,8 %) кількість CD4⁺ клітин залишалася в межах норми, але у більшості вже була підвищена кількість CD8⁺ клітин, коефіцієнт CD4⁺/CD8⁺ виявився зниженим у 14 пацієнтів з 18 (77,8 %). Важливо, що глибокий дисбіоз товстої кишки (III-IV ступінь) не зареєстровано в жодної особи у цій клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

При II стадії хвороби в абсолютно більшості пацієнтів була зменшена кількість CD4⁺ клітин (31 з 35) і збільшена кількість CD8⁺ (31 з 35 хворих – 88,6 %). Необхідно відзначити, що з поглибленням дисбіозу усе рідшими були нормальні показники кількості CD4⁺ клітин та коефіцієнт CD4⁺/CD8⁺ (IPI).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З наростанням імунодефіциту коефіцієнт CD4⁺/CD8⁺ (IPI) зменшується паралельно з кількістю CD4⁺ клітин. Так, при III і IV стадіях ВІЛ-інфекції в усіх пацієнтів обидва зазначені показники були критично знижені.

При зіставленні параметрів клітинного імунітету і ступеня дисбіозу товсто кишки (табл. 1) перш

за все було встановлено, що у більшості ВІЛ-інфікованих був кишковий дисбіоз того чи іншого ступеня. Тільки у 6 з них змін нормобіоти не виявлено. Важливо, що 5 з них перебували у I-II і тільки 1 – у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Щоправда, показники клітинного імунітету у частини з них ще не були знижені.

Таблиця 1

Параметри клітинного імунітету у хворих з дисбіозом товсто кишки різного ступеня

Ступінь дисбіозу	Імунологічні параметри											
	I стадія ВІЛ-інфекції (n=18)			II стадія ВІЛ-інфекції (n=35)			III стадія ВІЛ-інфекції (n=14)			IV стадія ВІЛ-інфекції (n=9)		
	Кількість хворих	Кількість CD4 ⁺ , кл./мм ³ (M±m)	IPI (M±m)	Кількість хворих	Кількість CD4 ⁺ , кл./мм ³ (M±m)	IPI (M±m)	Кількість хворих	Кількість CD4 ⁺ , кл./мм ³ (M±m)	IPI (M±m)	Кількість хворих	Кількість CD4 ⁺ , кл./мм ³ (M±m)	IPI (M±m)
0 (n=6)	3 (16,7 %)	808±87	0,91±0,15	2 (5,7 %)	422, 530	0,75-0,99	1 (7,1 %)	181	0,54	0	-	-
I (n=18)	11 (61,1 %)	544±75	0,94±0,12	5 (14,3 %)	383±73	0,75±0,11	1 (7,1 %)	109	0,51	1 (11,1 %)	94	0,43
II (n=23)	4 (22,2 %)	539±96	0,78±0,09	13 (37,1 %)	366±57	0,66±0,12	4 (28,6 %)	170±51	0,55±0,15	2 (22,2 %)	69, 93	0,36-0,53
III (n=18)	0	-	-	10 (28,6 %)	340±58	0,60±0,10	4 (28,6 %)	158±56	0,54±0,14	4 (44,5 %)	73±29	0,40±0,19
IV (n=11)	0	-	-	5 (14,3 %)	319±86	0,56±0,17	4 (28,6 %)	143±63	0,50±0,16	2 (22,2 %)	54, 78	0,28-0,42
Всього-хворих	18 (100 %)			35 (100 %)			14 (100 %)			9 (100 %)		
Середнє значення		637,0±88,4	0,91±0,13		377,0±69,8	0,68±0,14		165,5±56,3	0,58±0,15		81,4±23,4	0,40±0,17

При I-II ступені дисбіозу кількість CD4⁺ клітин та IPI були критично знижені відповідно у 9 з 11 (81,8 %) та у 3 з 4 (75,0 %) хворих. Дисбіозу товсто кишки III-IV ступеня в жодного пацієнта у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції не виявлено.

II стадія недуги характеризувалася зіставними змінами CD4⁺ та IPI. Причому III-IV ступінь дисбіозу супроводжувався зниженням числа CD4⁺<570 клітин в 1 мм³ плазми крові та IPI відповідно у 9 з 10 (90,0 %) та всіх 5 (100,0 %) пацієнтів.

При III стадії ВІЛ-інфекції кожен ступінь дисбіозу неодмінно супроводжувався паралельним зниженням обох досліджуваних показників клітинного імунітету в усіх випадках.

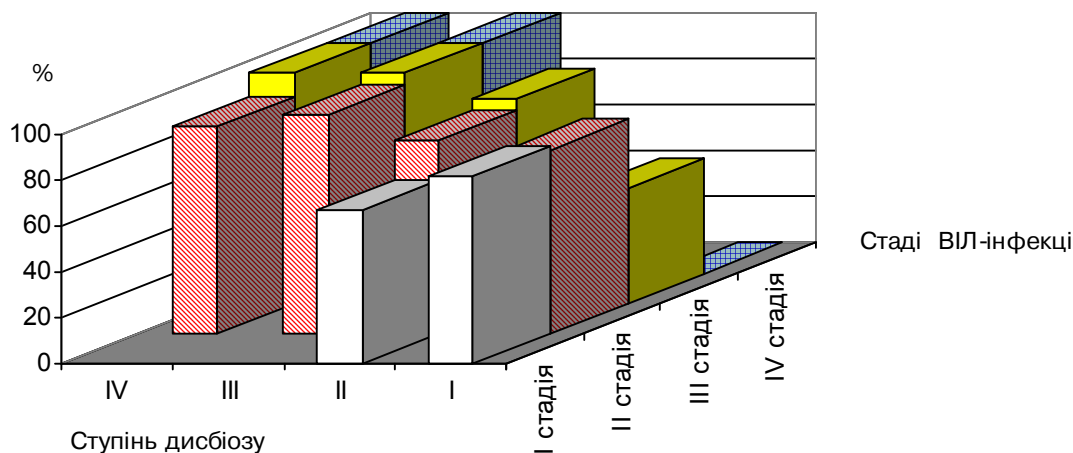
Так само в усіх хворих, які перебували у IV стадії ВІЛ-інфекції, кількість CD4⁺ та рівень IPI були нижчі за норму при усіх ступенях дисбіозу. Попри невелику кількість пацієнтів у цій клінічній стадії, простежується тенденція до почастишання випадків

глибокого дисбіозу (III-IV ступені) у термінальній стадії ВІЛ-інфекції.

Отже, ступінь дисбіозу кишечника на даному етапі розвитку ВІЛ-інфекції певною мірою впливав на частоту зменшення CD4⁺ клітин (мал. 1).

Для уточнення зв'язку біоценозу товсто кишки та імунітету зіставили виразність змін досліджуваних параметрів клітинного імунітету зі ступенем дисбіозу (табл. 1). Встановили, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції кількість CD4⁺ клітин становила (637,0±88,4), при II – (377,0±69,8), при III – (165,5±56,3) і при IV – (81,4±23,4) кл./мм³. Причому біоценоз товсто кишки накладав свій відбиток на рівень CD4⁺ лімфоцитів. Так, з поглибленням ступеня дисбіозу, попри відсутність статистично достовірних відмінностей, він проявляв чітку тенденцію до зниження: при I стадії недуги – від (808±87) до (539±96) кл./мм³, при II – від 530 до (319±86) кл./мм³, при III – від 181 до 109 кл./мм³ і при IV – від 94 до 54 кл./мм³.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



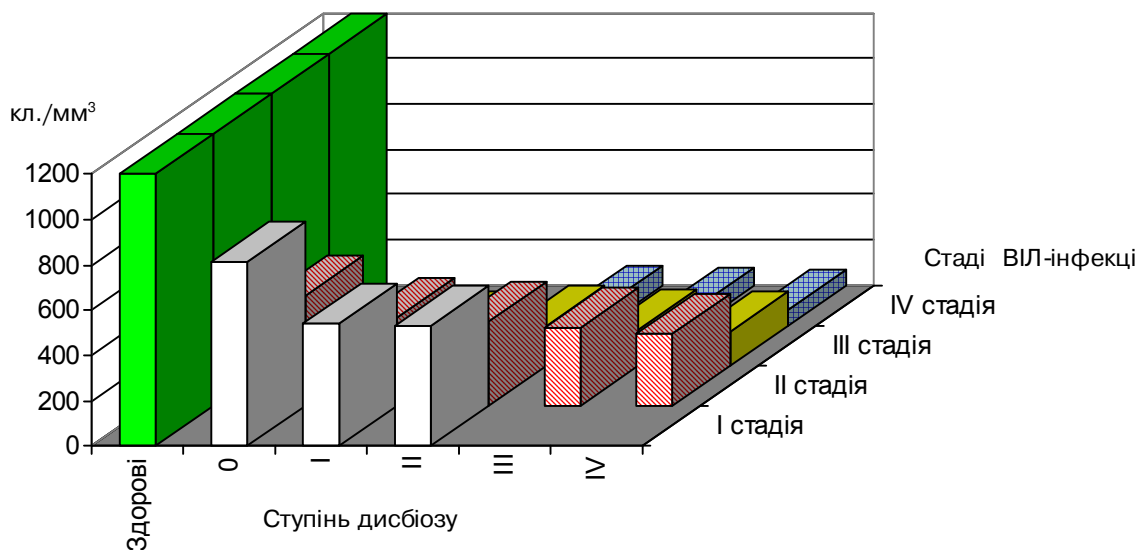
Мал. 1. Відсоток хворих на ВІЛ-інфекцію, в яких кількість CD4⁺ знижена (<570 кл./мм³), при різному ступені дисбіозу товсто кишки.

Коефіцієнт CD4⁺/CD8⁺ демонстрував подібну динаміку. Зокрема, він також проявляв тенденцію до зниження при наростанні глибини дисбіозу товсто кишки. Так, при I стадії ВІЛ-інфекції IPI коливався в межах (0,91±0,15)-(0,78±0,09), при II – 0,99-(0,56±0,17), при III – (0,55±0,15)-(0,50±0,16) і при IV – 0,43-0,28).

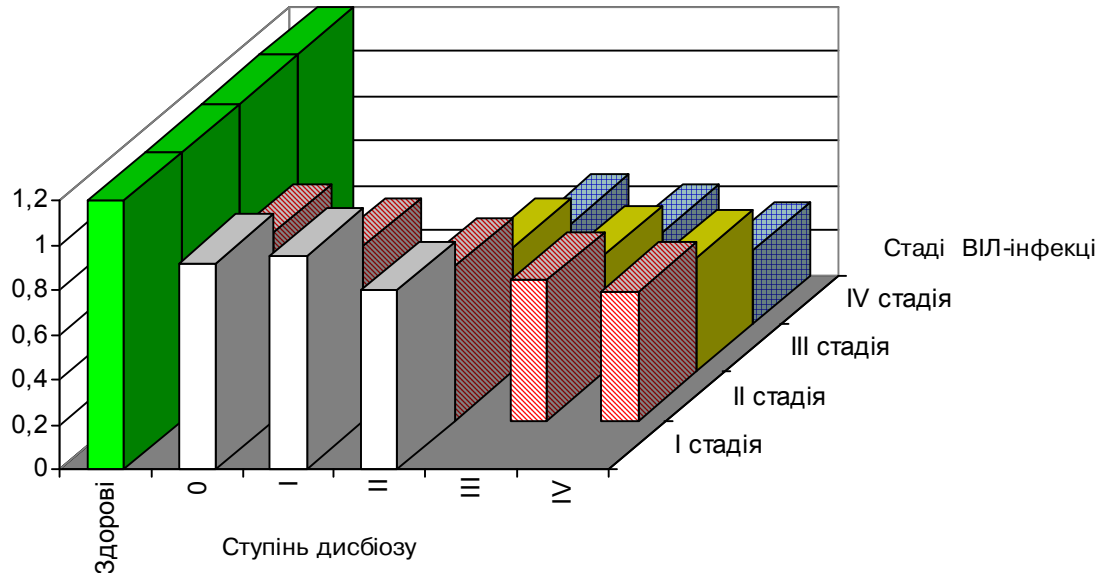
Отже, середні значення обох показників клітинного імунітету були знижені при всіх ступенях дисбіозу товсто кишки, але тільки при III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції вони достовірно нижчі за норму (кількість CD4⁺ клітин <570, IPI<1,0, P<0,05). Величини обох параметрів клітинного імунітету з поглибленням дисбіозу від 0 до IV ступеня демонструють чітку тенденцію до зниження (мал. 2, 3).

Таким чином, встановлено зв'язок між ступенем дисбіозу і виразністю імунологічних зрушень (кількісними параметрами клітинного імунітету): при усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції з наростанням ступеня дисбіозу товсто кишки рівень CD4⁺ клітин у сироватці крові та коефіцієнт CD4⁺/CD8⁺ (IPI) проявляють чітку тенденцію до зниження.

Відомо, що основна дія ВІЛ спрямована на одну із субпопуляцій Т-лімфоцитів, а саме – на CD4⁺ Т-лімфоцити. Характерним для ВІЛ-інфекції є зростаюче виснаження субпопуляції CD4⁺, яке потрібно розглядати як прояв наростаючої деструкції імунної системи та морфологічних структур [12].



Мал. 2. Порівняння кількості CD4⁺ клітин у хворих на ВІЛ-інфекцію з дисбіозом товсто кишки різного ступеня.



Мал. 3. IPI у хворих на ВІЛ-інфекцію з дисбіозом товсто кишки різного ступеня.

За даними M. Lederman (2007) [13] і J. Brenchley (2007) [14], однією з причин цього є бактерійні продукти (пептидоглікан і бактерійний сегмент 16sДНК), рівень яких корелює зі ступенем імунно активності Т-клітин і рівнем CD4⁺ лімфоцитів. Ймовірно, це може пояснити й виявлений нами факт впливу дисбіозу товсто кишки на виразність імунологічних зрушень.

З другого боку, значне зменшення CD4⁺ Т-клітин при ВІЛ-інфекції підсилює процес мікробно транслокації. ВІЛ порушує цілісність слизово оболонки, тим самим створюючи умови для розвитку дисбіозу кишечника [14]. Це дає підставу вважати, що дисбіоз товсто кишки і параметри клітинного імунітету є взаємозалежними та взаємозумовленими явищами.

Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію з дисбіозом товсто кишки середні значення CD4⁺ лімфоцитів та IPI знижені при всіх ступенях дисбіозу товсто кишки, але тільки при III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції вони достовірно нижчі за норму.

2. Дисбіоз безпосередньо впливає на зазначені параметри клітинного імунітету: з його поглибленням при усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, попри відсутність статистично достовірних відмінностей, рівні CD4⁺ лімфоцитів у сироватці крові та IPI проявляють чітку тенденцію до зниження.

Література

1. Барлет Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлет, Д. Галант. – ММНІV, 2007. – 557 с.
2. Патоморфологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Н.В. Матієвська, В.М. Циркунов, Н.І. Прокопчик, В.Н. Тищенко // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3 (69). – С. 15-23.
3. Stein D.S. CD4⁺ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease / D.S. Stein, J.A. Korvick, S.H. Vermund // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 165. – P. 352-363.
4. Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection / [J. Mellors, A. Munoz, J. Giorgi et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 126. – P. 946-954.
5. Chaplin J.W. HIV pathogenesis: gp120-antibody complexes bind CD4 and kill T4 cells – immunotoxin therapy should prevent the progression of HIV to AIDS / J.W. Chaplin // Med. Hypothes. – 2009. – Vol. 52. – P. 133-146.
6. Резолюція Всеросійської науково-практичної конференції «Дисбактеріозы и эубиотики» // Журн. микробиол., епидемиол. и иммунобиол. – 2006. – № 5. – С. 124-125.
7. Михайлова Н.Р. Микробный биоценоз кишечника у больных ВИЧ-инфекцией и способ его коррекции: автореф. ... дисс. канд. мед. наук / Н.Р. Михайлова. – Оренбург, 2008. – 23 с.
8. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – Киев, 1986. – 27 с.
9. 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.
10. Nicholson J.K. Selection of CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-infection / J.K. Nicholson, T.A. Green // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 126. – P. 946-954.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Определение количества CD-4 Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), на проточном цитометре: Метод. рекомендации / Л.В. Серебровская, Ю.Р. Сидтыкова, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский. – М., 2004. – 24 с.

12. Pantaleo G. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection / G. Pantaleo // Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 328. – P. 327-333.

13. Lederman M. How HIV makes you sick: mechanisms of CD4 T-cell loss and recovery / M. Lederman // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract MOPL102.

14. 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.

immunity parameters, it is set that mean values of CD4⁺ and immuno-regulatory index (IRI) are mionectic at all of dysbiosis degrees, but only at III-IV to the clinical stage of disease they for certain below than norm (amount of CD4⁺ of mews <570, IRI<1,0, P<0,05).

Direct influence of dysbiosis is well-proven on the noted parameters of cellular immunity: with his deepening at all of the clinical stages of HIV-infection, without regard to absence statistically reliable differences, the levels of CD4⁺ in the whey of blood and IRI show a distinct trend to the decline.

Key words: HIV-infection/AIDS, dysbiosis of colon, cellular immunity.

INFLUENCE OF COLON DYSBIOSIS ON CELLULAR IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

I.V. Balanyuk

SUMMARY. Probing in 76 patients with HIV-infection/AIDS degree of colon dysbiosis and cellular

Отримано 28.03.2013 р.

© Чикаренко З.О., 2013
УДК 616.98-097:578.828.6-053.31

З.О. Чикаренко

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ КОРЕЦЕПТОРА CCR5 НА РИЗИК НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ВІЛ-1-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчено вплив генетичних факторів (поліморфізму гаплотипів гену корецептора CCR5) на ризик несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування. Спостерігали 298 дітей, які народилися від ВІЛ-позитивних матерів з 1998 по 2006 рр., серед яких 178 дітей були діагностовані як ВІЛ-інфіковані, у 56 з них у ході спостереження було діагностовано стадію СНІДу.

Найчастіше в когорті дослідження спостерігались алелі E та C; гетерозиготність по D-32 алелі виявлено у 15,4 % дітей. Ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції у дітей підвищувався в 4,2 рази за наявності у дитини гаплотипу E/G2

($p=0,012$) порівняно з дітьми з відсутністю алелі E в гаплотипі гену CCR5. Наявність у дітей гаплотипу E/C зменшує ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції на 80 % ($p=0,037$). За наявності гаплотипу E/F2 ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції зменшується на 24 %, а за наявності гаплотипу E/E – збільшується на 74 %, але дані залежності не набувають статистичної достовірності.

Наявність у дітей гаплотипу E/C гену корецептора CCR5 позитивно впливає на ризик несприятливого перебігу перинатальної ВІЛ-інфекції; наявність гаплотипу E/G2 має протилежний ефект, що підкреслює необхідність визначення комбінації алелів у гап-