

УДК 616.345-008.87:[616.98:578.828ВІІ]

В.Д. Москалюк, І.В. Баланюк

**ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД виявили порушення мікробіоценозу товстої кишки, що проявляється дефіцитом облігатної мікрофлори і збільшенням числа умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ). При усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота розвитку різних ступенів дисбіозу/дисбактеріозу достовірно вища, ніж у практично здорових осіб

( $P < 0,05-0,001$ ). Встановили сильну пряму кореляцію глибини дисбіозу/дисбактеріозу з прогресуванням ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії ( $r = 0,74...0,91$ ).

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція/СНІД, мікрофлора, товста кишка, порожнина.

**Вступ.** Перебіг ВІЛ-інфекції на всіх клінічних стадіях – від безсимптомного вірусоносійства до розгорнутої клінічної маніфестації СНІДу носить системний характер [1, 13]. Відомо, що у хворих на СНІД спостерігаються різноманітні порушення функцій органів і систем, що в поєднанні з імунодефіцитним станом зумовлюють тяжкість перебігу та наслідки захворювання. Внаслідок цього у хворих спостерігаються суттєві системні порушення гомеостазу, що значною мірою негативно впливають на перебіг недуги.

Підставою для виконання роботи послужило відоме положення про тісний взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та імунітетом [11]. Хоча взаємні впливи дисбіотичних реакцій та імунологічних зрушень багатоманітні, зазвичай етіологічна роль в їх патогенезі відводиться мікрофлорі [5, 3], але відомо, що виникненню дисбіозу сприяє імунодефіцитний стан.

Індигенна мікрофлора кишечника має важливе значення в механізмах формування неспецифічних реакцій організму та імунітету. Вона забезпечує універсальні імуномодулювальні ефекти, що включають імуностимуляцію і імуносупресію, а також ад'ювантні, мітогенні та імуногенні дії [8, 12]. З другого боку, зміна складу кишкової мікрофлори порушує захисні механізми організму, а останні сприяють порушенням мікроекології кишечника [4, 14].

**Мета дослідження.** Вивчення якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД.

**Матеріал і методи.** У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію (18 перебували в I, 35 – у II, 14 – у III і 9 – у IV клінічній стадії хвороби) проводили якісне і кількісне вивчення складу мікрофлори товстої кишки. Для вивчення мікрофлори брали вміст товстої кишки із середніх порцій у стерильні флакони і розпочинали бактеріологічне дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори та ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [2].

Вивчення мікрофлори здійснювали згідно з методичними рекомендаціями [10]. Культури виділених мікроорганізмів ідентифікували відповідно до загальноприйнятих методів мікробіологічних досліджень [7].

Дослідження виконували за консультативної допомоги співробітників Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України (м. Харків).

Контролем служили проби вмісту порожнини товстої кишки, 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 [15, 6].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Помічено, що всі клінічні стадії ВІЛ-інфекції супроводжувалися дисбактеріозом/дисбіозом різного ступеня. Так, при I стадії недуги знижувалася кількість ентеробактерій у випорожненнях, рівень біфідобактерій не перевищував  $10^5$  КУО/г, а лактобактерій –  $10^4$  КУО/г ( $P < 0,05$ ). Відзначали зменшення кількості аеробної нормофлори – *E. coli* з нормальною ферментативною активністю та підвищення чисельності *E. coli* з гемолітичною активністю.

Відтак у  $61,1 \pm 11,5$  % хворих встановлено I ступінь дисбіозу/дисбактеріозу, а у  $27,8 \pm 10,6$  % – II, що достовірно перевищувало частоту цієї ознаки у здорових осіб ( $P < 0,05-0,001$ , табл.).

При II клінічній стадії ВІЛ-інфекції кількість ентерококів у товстій кишці перевищила фізіологічні показники в 10-100 разів. В усіх пацієнтів спостерігалася значне зниження рівня біфідобактерій ( $10^2-10^6$  КУО/г) та лактобактерій ( $10^2-10^6$  КУО/г). Недуга призвела не тільки до дисбалансу в нормофлорі, але й до заселення товстої кишки УПМ. У хворих на ВІЛ-інфекцію виявляли *E. coli* Hly<sup>+</sup> та *S. aureus*. У більшості осіб 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 % осіб у кількості не більше  $10^3$  КУО/г.

Виявили статистично достовірну патологічну колонізацію порожнини товстої кишки умовно-патогенними ентеробактеріями: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae* ( $10^2-10^6$  КУО/г). У випорожненнях пацієнтів цієї

Таблиця

## Ступінь дисбіозу товстої кишки при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції (М%±тм%)

Ступінь дисбіозу	Здорові особи (n=40)	I клінічна стадія ВІЛ-інфекції (n=18)	II клінічна стадія ВІЛ-інфекції (n=35)	III клінічна стадія ВІЛ-інфекції (n=14)	IV клінічна стадія ВІЛ-інфекції (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)

групи, як правило, знаходили ще й протей (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*) і цитробактер (*C. diversus*) – ( $10^2$ - $10^4$  КУО/г) (рис. 1).

При II клінічній стадії недуги розвивається дефіцит бактерій роду *Bifidobacterium spp.* (4,97±0,48) проти (8,49±0,34) Іг КУО/г контролю.

Низькими були й кількісні показники *Lactobacillus spp.* – (5,06±0,32) Іг КУО/г проти (7,56±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 в таких осіб було збільшення відносного вмісту деяких представників УПМ: *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.* і *Pseudomonas spp.* (P<0,05-0,01, рис. 1).

Як результат – у 34,3±8,0 % таких осіб встановлено II ступінь дисбіозу/дисбактеріозу товстої кишки, у 28,6±7,6 % – III, а в 14,3±5,9 % – IV, що достовірно перевищувало частоту цієї ознаки у здорових осіб (P<0,05-0,001, табл.).

Як видно з рис. 2 та 3, при III і IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, крім дисбалансу в нормофлорі, в абсолютної більшості пацієнтів встановлено й заселення товстої кишки УПМ. У таких осіб виявляли ентеропатогенні ешерихії. Крім цього, у кожного четвертого хворого знаходили *S. aureus*. Кількість дріжджоподібних грибів роду *Candida*, що перевищує фізіологічний показник у 10-100 разів, відзначена у 28,6 % осіб у III та в 33,3 % осіб у IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Виявили статистично достовірне збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій: *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* висівали в 33,3-50,0 % таких осіб. Частіше (P<0,01-0,001), ніж у здорових осіб, виявляли *C. diversus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* і *P. aeruginosa*.

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/дисбактеріоз при зазначених клінічних стадіях недуги характеризувався появою мікробних асоціацій УПМ з двох-чотирьох видів. До складу таких асоціацій найчастіше входили: *E. coli* Hly<sup>+</sup>, *Staphylococcus spp.* і/або *Proteus spp.* чи *Klebsiella spp.*; *E. coli* лактозонегативна, гриби роду *Candida* і *Klebsiella spp.*; *E. coli* Hly<sup>+</sup>, *Klebsiella spp.* і *Citrobacter spp.* та ін.

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

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

Важливо, що комбінації УПМ притаманні для усіх ступенів дисбіозу. Причому в разі III-IV ступеня асоціації з трьох представників УПМ були достовірно частішими (P<0,05-0,001). При III ступені дисбактеріозу/дисбіозу достовірністю вирізнялося й поєднання з чотирьох представників УПМ.

Аналіз даних бактеріологічного дослідження при зіставленні з наростанням імунодефіцитного стану (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 із нормальною ферментативною активністю, а також прямий – із кількістю гемолітичних кишкових паличок, коагулазонегативних стафілококів та інших представників УПМ (P<0,05-0,01).

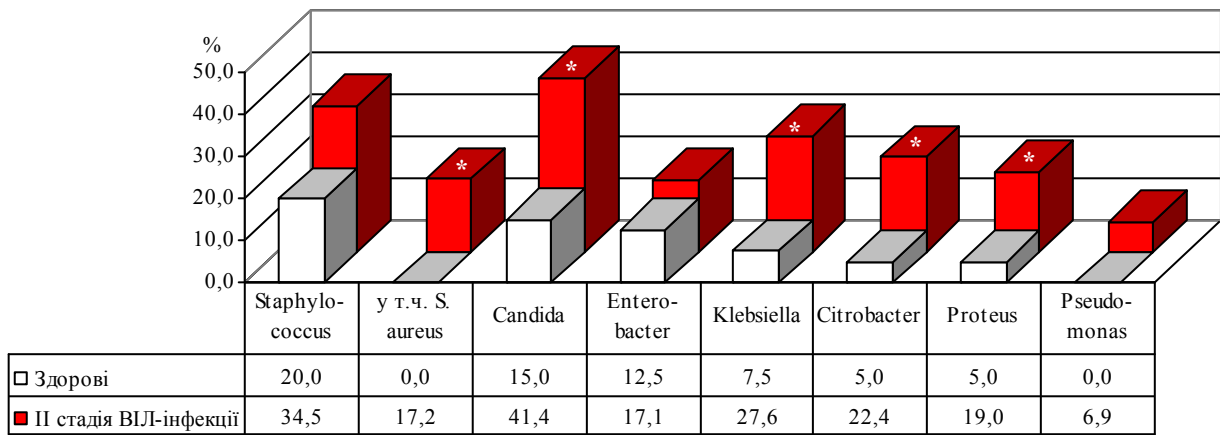


Рис. 1. Родовий склад мікрофлори фекалій при II клінічній стадії ВІЛ-інфекції

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

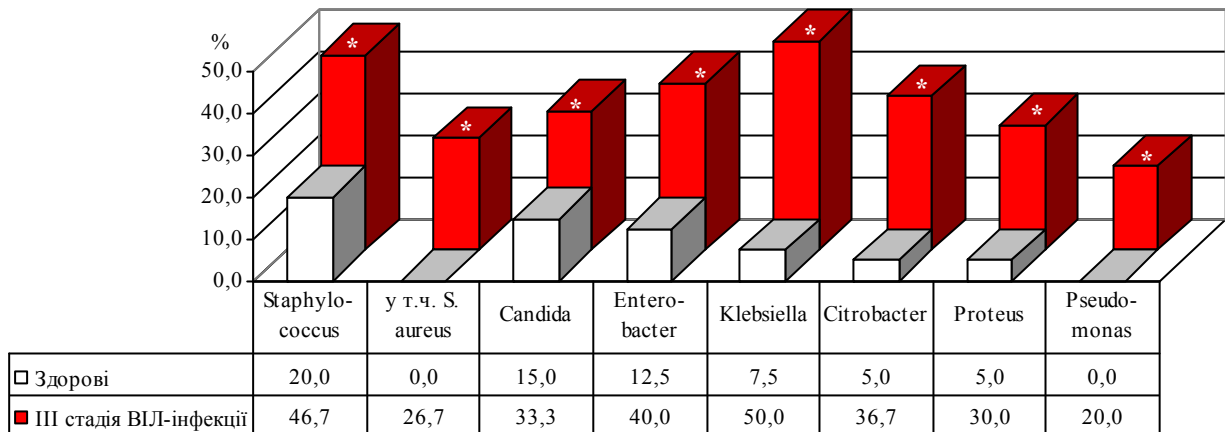


Рис. 2. Родовий склад мікрофлори фекалій при III клінічній стадії ВІЛ-інфекції

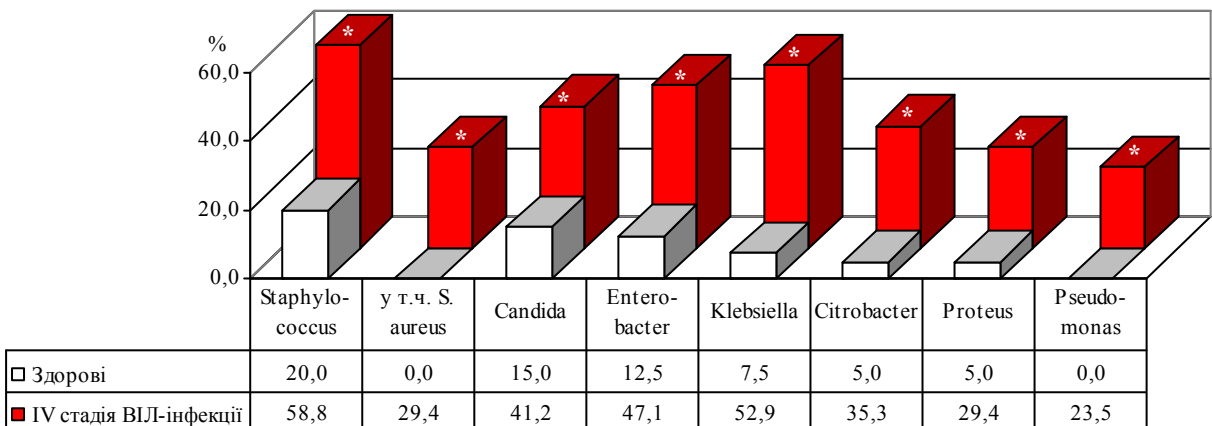


Рис. 3. Родовий склад мікрофлори фекалій при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції

Так, в усіх групах істотно, порівняно з контролем, знижувалася концентрація біфідо-, лактобактерій та кишкових паличок із нормальною ферментативною активністю (P<0,05-0,01). Найнижчий рівень біфідобактерій встановлювали при IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції – (3,26±0,41) lg 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) lg КУО/г (P<0,01).

З наростанням ступеня дисбіозу/дисбактеріозу зростала частота виділення умов-

но-патогенних мікроорганізмів, передусім – негемолітичних та коагулазонегативних стафілококів, які були на першому місці за частотою виділення, грибів роду *Candida*, умовно-патогенних ентеробактерій: *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* *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 ( $P < 0,05-0,001$ ).

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

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

Відомо, що значне зменшення  $CD4^+$  Т-клітин при ВІЛ-інфекції підсилює процес мікробної транслокації. ВІЛ пошкоджує цілісність слизового епітелію, тим самим створюючи умови для розвитку дисбіозу кишечника [9].

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

### Висновки

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

2. При усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції частота розвитку різних ступенів дисбактеріозу/дисбіозу достовірно вища, ніж у здорових осіб ( $P < 0,05-0,001$ ). Встановлена сильна пряма кореляція глибини дисбактеріозу/дисбіозу з прогресуванням перебігу ВІЛ-інфекції, що відображають її клінічні стадії ( $r = 0,74...0,91$ ).

**Перспективи подальшого дослідження.** Отримані результати є підставою до клінічного вивчення, включення в комплексну терапію хворих на ВІЛ-інфекцію пробіотичних препаратів, які корегують мікрофлору кишечника та позитивно впливають на системний локальний імунітет.

## НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ/СПИДОМ

*В.Д. Москалюк, И.В. Баланюк*

**Резюме.** У 76 больных ВИЧ-инфекцией/СПИДОМ обнаружили нарушение микробиоценоза толстой кишки, проявляющееся дефицитом облигатной микрофлоры, и увеличением числа условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). При всех клинических стадиях ВИЧ-инфекции частота развития различных степеней дисбиоза/дисбактериоза достоверно выше, чем у практически здоровых лиц ( $p < 0,05-0,001$ ). Установили сильную прямую корреляцию глубины дисбиоза/дисбактериоза с прогрессированием ВИЧ-инфекции, отражающие ее клинические стадии ( $r = 0,74 ... 0,91$ ).

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция/СПИД, микрофлора, толстая кишка, полость.

### Література

1. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – М.: Медицина, 2001. – 209 с.
2. 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.
3. Дисбактериоз кишечника: Метод. реком. / [А.Л. Верткин, Ю.Я. Венгеров, А.А. Машарова и др.]. – М., 2008. – 33 с.
4. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины / А.А. Воробьев, Н.А. Абрамов, В.М. Бондаренко [и др.] // Вестн. Рос. АМН. – 2007. – № 3. – С. 4-7.
5. 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.
6. Изучение эффективности полидана в комбинации с тимазидом при терапии ВИЧ-инфекции / М.Н. Папуашвили, Б.В. Пинегин, М.Ю. Щелканов [и др.] // Иммунология. – 2003. – № 3. – С. 132-140.
7. Клиническая гастроэнтерология / [Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк и др.]; под ред. Н.В. Харченко. – К.: Здоров'я, 2000. – 448 с.
8. 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.
9. Лыкова Е.А. Микробиологические и иммунобиологические нарушения и обоснование применения пробиотиков при инфекционной патологии у детей: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук: спец. 14.00.10 «Инфекционные болезни» / Е.А. Лыкова. – М., 2010. – 44 с.
10. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – К., 1986. – 27 с.
11. Перетц Л.Т. Значение нормальной микрофлоры для организма человека / Л.Т. Перетц. – М.: Медгиз, 1955. – 436 с.
12. Apperloo-Renkema H.Z. Host – microflora iinteraction in systemic lupus erythematosus (SZE) circulating antibodies to the indigenouss bacteria of the intestinal tract / H.Z. Apperloo-Renkema, H. Bootsma, B.I. Mulder // Epidemiol. infect. – 2005. – Vol. 114. – P. 133-141.
13. 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.
14. Mims C.A. The Pathogenesis of Infectious Diseases / C.A. Mims. – London, 2007. – 282 p.
15. 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.

**THE DISTURBANCE OF LARGE INTESTINAL MICROBIOTA  
IN PATIENTS WITH HIV/AIDS**

*V.D. Moskaliuk, I.V. Balaniuk*

**Abstract.** In 76 patients with HIV-infection/AIDS a disturbance of microbiocenosis of the large intestine showing up the deficit of obligate microflora, and an increase of opportunistic microorganisms have been found. At all of the clinical stages of HIV-infection frequency of development of dysbiosis/disbacteriosis was significantly higher than in practically healthy individuals ( $P < 0,05-0,001$ ). Strong direct correlation of dysbiosis/disbacteriosis depth with progress of HIV-infection has been established, which represent its clinical stages ( $r = 0,74...0,91$ ).

**Key words:** HIV-infection/AIDS, microflora, large intestine, cavity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 1 (69). – P. 69-73

Надійшла до редакції 04.12.2013 року